

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

219

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean SALLET

Né le 5 Mai 1904, à Paris (Seine)

Interne des Hôpitaux de Paris

**INJECTIONS CONTINUES
INTRAVASCULAIRES
EN PHYSIOLOGIE ET EN THÉRAPEUTIQUE**

**APPLICATION AU TRAITEMENT
DES ÉTATS DE CHOC PAR L'ADRÉNALINE**

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Jean SALLET

Né le 5 Mai 1904, à Paris (Seine)
Interne des Hôpitaux de Paris

**INJECTIONS CONTINUES
INTRAVASCULAIRES
EN PHYSIOLOGIE ET EN THÉRAPEUTIQUE**

**APPLICATION AU TRAITEMENT
DES ÉTATS DE CHOC PAR L'ADRÉNALINE**

Président : M. A. BAUDOUIN, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESCREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE
	MULON.
Professeurs sans chaire	OLIVIER.
	VERNE.
	MOCQUOT.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 J. BESANÇON... Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	RASSET	Clinique chirurgicale.
ALAJOUANINE ..		BROCQ	
AUBERTIN		CADENAT	
BRULÉ		GATELLIER	
CHABROL		HEITZ-BOYER ...	
CHIRAY		MOURE	
DONZELOT		QUENU	
DUVOIR		SCHWARTZ	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale		
GUÉNIOT			
LE LORIER			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN SALLET

Médecin principal de l'armée en retraite

Qui fut en tout mon premier maître et dont la tendre abnégation m'a permis ces longues études.

Faible témoignage de ma profonde affection.

A MA FEMME

A MON FILS

A MON FRÈRE

A TOUTE MA FAMILLE

A TOUS MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR A BAUDOUIN

Professeur de Pathologie générale et médicale
Médecin de l'Hôtel-Dieu

Qui m'a fait le très grand
honneur d'accepter la pré-
sidence de cette thèse et de
m'associer à ses travaux.

En témoignage de ma
profonde et respectueuse re-
connaissance.

In Memoriam

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR A GILBERT

*Qui fut mon premier
guide dans la carrière mé-
dicale.*

A MON MAITRE

LE DOCTEUR P. RAVAUT

*Dont le bel esprit scien-
tifique m'inspira le goût
des recherches biologiques.*

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR ROBERT PROUST

*Hommage de ma res-
pectueuse gratitude.*

CHATELAIN & C^{ie}

PARIS

10, rue de la Harpe

Paris

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FR. RATHERY

Professeur de clinique médicale thérapeutique

Médecin de la Pitié

Membre de l'Académie de médecine

*En témoignage de ma
respectueuse reconnaissance
pour l'enseignement qu'il
n'a cessé de me donner et
dont je sens mieux chaque
jour tout le prix.*

A MES MAÎTRES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. CHABROL

Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine

*Dont l'enseignement et les
conseils me furent si pré-
cieux.*

*Hommage de ma sincère
gratitude et de mon affec-
tueux respect.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BÉNARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*Qui m'a inspiré ce tra-
vail et qui n'a cessé de me
marquer son bienveillant
intérêt.*

*En témoignage de ma res-
pectueuse affection et de ma
profonde reconnaissance.*

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LÉVY-SOLAL

Accoucheur à l'Hôpital Saint-Antoine

*Qui m'a largement ouvert
son service.*

*Hommage de ma res-
pectueuse gratitude.*

MONSIEUR JEAN LEWIN

Assistant du laboratoire de Pathologie générale à la Faculté de médecine

*Que je ne saurais trop
remercier pour son ensei-
gnement dont j'ai tiré le
plus grand profit au cours
de notre amicale et longue
collaboration.*

MONSIEUR LE DOCTEUR HERVY

Ancien interne des Hôpitaux

*Dont la collaboration
me fut si précieuse pour ce
travail.*

*En témoignage de ma
reconnaissante amitié.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

Stage

1922-1923. M. LE PROFESSEUR A. GILBERT.

M. LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*).

M. LE PROFESSEUR LENORMANT.

Externat

1924-1925. M. LE PROFESSEUR PROUST.

1925-1926. M. LE PROFESSEUR RATHERY.

M. LE DOCTEUR HERSCHER.

1926. M. LE PROFESSEUR A. GILBERT.

1927. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD

1928. M. LE DOCTEUR BOPPE.

Externat en Premier

1929. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD.

Internat

1932-1933. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BÉNARD.

1933-1934. M. LE DOCTEUR P. RAVAUT.

1934-1935. M. LE PROFESSEUR FR. RATHERY.

M. LE PROFESSEUR A. BAUDOUIN.

1935-1936. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ET. CHABROL.

A MES AUTRES MAÎTRES
MONSIEUR LE DOCTEUR STÉVENIN

Médecin de l'Hôpital Beaujon (Clichy).

*Qui voulut bien m'accepter
comme interne bénévole.*

Hommage respectueux.

MONSIEUR LE DOCTEUR AZÉRAD

Médecin des Hôpitaux

*Expression de ma res-
pectueuse amitié.*

MONSIEUR LE DOCTEUR FERRAND

Médecin assistant à l'Hôpital Saint-Louis

*Que je tiens à remercier
pour son affectueuse bien-
veillance et pour l'ensei-
gnement qu'il m'a prodigué
avec une si inlassable pa-
tience.*

MONSIEUR LE DOCTEUR CL. SIMON

Médecin de Saint-Lazare

*Qui me témoigna une
extrême indulgence pendant
mon année d'internat à
Saint-Lazare.*

*En témoignage de ma
profonde reconnaissance.*

A MES CONFÉRENCIERS

MM. LES DOCTEURS RICHON, R. BERNARD,
LEPAUMIER, R. LEIBOVICI, TAMBAREAU,
TROCCME DELAFONTAINE ET CAROLI

A MADemoisELLE L. LEVINA

Assistante de laboratoire à la Pitié

*Hommage de ma res-
pectueuse amitié.*

A MM. LES DOCTEURS A. AZOULAY, BCCAGE, BUSSON
DÉROT, DOUBROW, FROMENT, KOURILSKY,
J. MARIE, M. MAXIMIN, F. P. MERKLEN, MOLLA-
RET, RABEAU ET SIGWALD.

A MM. CHARONNAT ET DE TRAVERSE

A MES AMIS

BOUDIN, JEAN COTTET, COURTIAL, DEPARIS, DUGAS
R. FAYOT ET B. KLOTZ.

INTRODUCTION

La méthode des injections intra vasculaires continues est loin de constituer une nouveauté, mais elle n'a pas encore obtenu auprès des physiologistes et des cliniciens la faveur que ses nombreux avantages devaient lui faire mériter.

Elle est née de certaines exigences thérapeutiques ou expérimentales, mais, conçue dans des intentions très diverses et pour des travaux fragmentaires, elle n'a pas fait l'objet d'une étude systématique. Cependant les documents ne manquent pas aujourd'hui pour en souligner tout l'intérêt.

Ce procédé ajoute, en effet, à la précision de la voie veineuse la durée et la régularité, qualités que l'on obtient d'ordinaire mais à un moindre degré, par le recours à l'absorption digestive et par l'emploi d'injections sous-cutanées ou intra-musculaires. Tout en se rapprochant par ses effets de ces résorptions lentes et prolongées, elle offre sur ces dernières la supériorité que lui confère le contrôle aisé et rigoureux de son débit. C'est dire l'importance et l'étendue des applications qu'elle suggère aux chercheurs et aux praticiens.

Mais il s'agit là d'une technique délicate, qui réclame à défaut d'une instrumentation parfaite, une surveillance constante pendant la durée souvent longue des injections. Il n'était donc pas sans intérêt de lui apporter des améliorations. Telle fut l'objet de la tentative de WOODYATT, WILDER et SANSUM qui servit de point de départ à nos recherches.

Nous avons entrepris ce travail sur l'initiative et sous la direction de nos maîtres, M. le Professeur BAUDOUIN et

M. le Professeur agrégé Henri BÉNARD et en collaboration avec M. J. LEWIN.

Après divers essais, nous avons mis au point une instrumentation et une technique que nous nous proposons de décrire dans la première partie de cet exposé. Nous en passerons en revue, à la lumière des travaux de nos prédécesseurs et d'après notre expérience personnelle, les principales applications.

Dans la seconde partie nous donnerons les résultats de nos recherches sur quelques effets physiologiques et l'emploi thérapeutique de l'adrénaline administrée en injection continue.

Cette substance avait pour nous l'avantage de nous offrir comme tests deux propriétés faciles à mettre en évidence : l'action hypertensive et l'action hyperglycémiante. Elle nous donnait toute facilité pour contrôler la valeur de notre technique et en mesurer la précision, condition indispensable pour son application à l'homme.

Par la suite nous avons pu, en collaboration avec M. le Professeur agrégé Et. CHABROL, compléter cette étude par l'observation chez l'homme, des effets humoreux contemporains de ces infusions prolongées.

Enfin ce travail expérimental a eu pour conclusion pratique l'application à la thérapeutique des états de choc, de ces injections intraveineuses continues d'adrénaline. Pour le choc chirurgical nous avons bénéficié de la collaboration de notre ami le docteur HERVY, et, avec M. le Professeur agrégé LÉVY-SOLAL, nous avons tenté l'emploi de ce procédé pour le traitement du choc obstétrical. Ces divers essais nous ont permis de mettre au point une technique qui donne à l'adrénaline toute son efficacité et qui par ses premiers résultats nous laisse les plus grands espoirs (1).

(1) Nous tenons à remercier ici M. le Docteur Pagniez, médecin de l'hôpital Saint-Antoine, et M. le Docteur Bréchet, chirurgien au même hôpital, pour l'autorisation qu'ils ont bien voulu nous accorder, de publier dans ce travail, l'observation d'une de leurs malades.

PREMIÈRE PARTIE

LA MÉTHODE GÉNÉRALE DES INJECTIONS INTRAVASCULAIRES CONTINUES

Historique. — Instrumentation. — Technique. — Applications

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Les premiers essais d'injections intraveineuses continues datent d'après HAYEM, de l'épidémie de choléra qui s'abattit sur l'Europe de 1830 à 1832.

En Russie, HERMANN proposa l'injection d'eau pour réduire « l'épaississement du sang » que détermine le choléra, et JAHNICHEN injecta à une malade agonisante six onces d'eau légèrement acidulée par l'acide acétique et fit ainsi réapparaître le pouls, mais la mort survint au bout de deux heures.

En 1932 THOMAS LATTÀ s'inspirant des recherches de O' SHANGHNESSY qui avait mis en évidence la perte en eau et

en sels que subit le sang au cours du choléra, utilisa une solution aqueuse de chlorure de sodium et de sous-carbonate de soude (1) pour faire des injections massives : il alla jusqu'à injecter dans les veines trois litres de suite, et renouvela cette infusion trois ou quatre fois dans les 24 heures. La dose totale fut dans un cas de 9 litres en 12 heures, dans un autre de 10 litres 630 en 53 heures. WEATHERILL, autre médecin Ecossais, fit pénétrer 7 litres en 14 heures par sept injections. Il aurait obtenu ainsi la guérison de son malade.

En France, au moment de l'épidémie, MAGENDIE tenta trois essais sans succès. Mais en 1855, DUCHAUSSOY, en reprenant la question visa un autre but et recourut à ce procédé pour introduire dans les veines divers médicaments.

Malgré un exposé de DUJARDIN-BAUMETZ en 1873, la méthode tomba presque dans l'oubli jusqu'au moment où HAYEM à propos d'une nouvelle épidémie (juillet 1884) reprit l'étude clinique, et expérimentale des injections continues et prolongées. Il proposa en même temps une instrumentation qui utilisait le principe du goutte à goutte. Il donna également la formule d'une solution injectable isotonique (1). Mais les doses qu'il injectait ne dépassaient pas deux litres et demi par séance, à raison de 3 ou 4 séances en tout. L'auteur eut ainsi de très bons résultats et la méthode connut une certaine vogue en France et à l'étranger.

En dehors du choléra, d'autres essais thérapeutiques furent tentés par HILTON FAGGE (1874) qui employait une solution saline de phosphate de chaux et de chlorure de sodium dans le coma diabétique. STADELMANN également utilisa la

(1) En voici la composition approximative d'après HAYEM :

chlorure de sodium	3 à 5 grammes environ
sous carbonate de soude	4 gr. 70
eau	1700. cc.

(1) Voici la composition de cette solution :

eau distillée	1000 grammes
NaCl pur	5 —
sulfate de soude	10 —

solution chlorurée et bicarbonatée sodique pour combattre l'acidose. De même CHASSEVANT traita ainsi l'intoxication par la strychnine (1896). Mais les expériences de DELBET et de ROGER sur le même sujet furent décevantes.

La méthode se généralisa ultérieurement et les expériences de JOLYET et LAFONT en France et de KRONEKER et SANDER en Allemagne (1879) montrèrent l'intérêt des injections prolongées de sérum dans les veines de sujets atteints d'anémie aiguë après hémorragie. Non seulement la pression remonterait mais, d'après Hayem, ces injections intravasculaires posséderaient de remarquables propriétés hémostatiques.

Puis les travaux de LEJARS, JAYLE, MICHAUX, P. DELBET, DURET, TUFFIER, entre autres, mirent en relief le parti que la thérapeutique du choc chirurgical et de certaines infections pouvait tirer de cette méthode d'injection prolongée.

Dans le domaine expérimental il convient de citer les recherches de DASTRE et LOYE (1888-1889) qui se sont efforcés de préciser les limites de tolérance par l'organisme de ce « lavage du sang ». De même BOSC et VEDEL, CARRION et HALLION, HAYEM, M. ROGER ont étudié les effets physiologiques de ces injections massives de sérum artificiel.

Un peu plus tard les chercheurs observèrent les effets expérimentaux des *solutions glucosées* et leur emploi en thérapeutique. A cet égard il convient de citer les nombreux travaux de FLEIG qui a étudié systématiquement l'action des sérums glucosés isotoniques et hypertoniques, et qui fut un des premiers à bien montrer leur pouvoir diurétique. Plus tard, opérant sur des lapins et des chiens, il administra en injection continue des eaux minérales diverses, montrant ainsi qu'elles étaient bien tolérées. Bien qu'il insistât sur l'intérêt d'une certaine lenteur d'injection, il utilisa en général une vitesse considérable puisqu'elle était autour de 54 centimètres cubes par kilogramme et par heure.

Depuis ces premiers travaux les injections continues de sérum chloruré ou glucosé, sont entrées dans la pratique de

chaque jour. Mais en général, elles ont une durée assez brève, une demi-heure, une heure, et elles ne sont guère pratiquées que dans les cas d'urgence tout au moins en France. En Allemagne par contre, la méthode connut précocement un succès considérable et les recherches expérimentales comme la thérapeutique en bénéficièrent largement, en même temps qu'elles contribuèrent à son perfectionnement.

Dans le domaine expérimental, KRETSCHMER paraît avoir été le premier à bien saisir l'intérêt des injections lentes, continues de substance chimique dans les veines ; c'est à propos de l'étude expérimentale de l'adrénaline qu'en 1907 il mit au point un appareil, ingénieux mais compliqué, pour réaliser des injections lentes de vitesse constante. TRENDLENBURG consacra ultérieurement, à la méthode des études importantes. L'un et l'autre ont noté la production d'hypertension artérielle continue pendant toute la durée de l'injection, apportant ainsi une contribution importante au débat sur le rôle de l'adrénaline dans le maintien du tonus vasculaire.

En thérapeutique, sous l'influence de HAIDENHAIN des chirurgiens et des médecins comme HODDICK, KROLL, injectèrent pendant des heures dans les veines d'opérés ou de malades, de l'adrénaline en solution dans du sérum physiologique. Mais c'est FRIEDEMANN qui paraît avoir été le promoteur, le plus convaincu et le plus influent, de la méthode des injections continues, prolongées pendant des heures et des journées. Depuis 1913 avec ses élèves, il a étendu les indications de cette thérapeutique qui connaît depuis une vogue certaine qu'attestent de nombreuses publications. Nous ne saurions toutes les énumérer : citons entre autres celles de LANGENDRIER, WIEDHOFF, HILGENBERG, EICK, de PALMEDO, BURKHARDT, R. BOLLER, BUSCH, JOHM, HEINECKE, HOFFMANN, NIEWIESCH, R. SOMMER, STAHNKE, J. MULLER, SCHWARTZ, LAMPERT, SCHNIER WALDBAUM.

Mais en général ces travaux ont été réalisés avec des goutte-

à-goutte sans qu'une posologie bien précise ait été fixée, à l'exception des très intéressantes études de WEINBERG.

Après l'Allemagne, ce fut en Amérique que la méthode a rassemblé le plus de suffrages.

Le premier essai intéressant a été tenté pour des recherches expérimentales et cliniques. En 1915, WOODYATT, R. WILDER et SANSUM imaginèrent un appareil pour injection lente et continue. Il offrait le très grand avantage d'utiliser la force mécanique d'un moteur et de pouvoir être réglable. Sa vitesse était constante. C'était la première tentative pour mettre de la précision dans la méthode des injections continues.

Les auteurs appliquèrent leur technique à l'étude du glucose, montrant ainsi le très grand intérêt des injections continues pour préciser la valeur de la tolérance limite.

La même technique servit plus tard à DRAGSTEDT pour ses recherches sur le seuil d'action hypertensive de l'adrénaline administrée en injection continue.

Les autres auteurs qui eurent l'idée d'observer les effets des injections lentes et continues, employèrent une instrumentation moins parfaite, reposant sur l'emploi d'un goutte à goutte ou d'une seringue maniée à la main. Cependant ils purent apporter, notamment dans l'étude de l'adrénaline des faits nouveaux ou des précisions d'un grand intérêt (CANNON et LYMAN 1913, C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHWALD (1930).

Avec les travaux de SAMSON et H. D. JACOBS en 1932 le problème de l'instrumentation reçut, sur le terrain expérimental, une solution fort ingénieuse : dans le but de suivre chez le chien les variations de la glycémie au cours d'injections intraveineuses d'adrénaline prolongées sans interruption pendant un laps de temps de 4 à 15 jours, ces auteurs ont imaginé un appareil assez complexe qui permettait d'injecter à des animaux ni anesthésiés, ni même attachés à une table d'expérience.

Mais c'est surtout en thérapeutique que la méthode des infusions continues connut un plein succès, sous des noms divers : *venoclysis* » (HENDON), « *intravenous drip* » (HYMAN, HIRSCHFELD, WANGER, TOUROFF, CHARGIN et LEIFER).

MATAS en 1924 introduisit en Amérique les principes de FRIEDEMANN. Depuis, les travaux se sont multipliés ; entre autres, citons ceux de BENJAMIN, GIBBS, SMITH et GOWER, HENDON, HORSLEY, FREIDELL, TITUS et DODDS.

BRUSH, NESVIT, ASHBY et MOORE appliquèrent en grand la méthode au traitement des enfants.

La dernière publication de HYMAN et TOUROFF porte sur plus d'un millier de cas. Un service spécial a même été créé dans un hôpital de New-York pour faciliter l'utilisation de la méthode.

La caractéristique de la méthode américaine réside dans la prolongation considérable et peut-être excessive de la durée des injections (10, 15 jours et plus) et ce n'est pas sans créer quelques accidents. (TOMARKIN et STRAUSS).

En Angleterre, la méthode est actuellement très pratiquée, notamment dans ses applications à la transfusion, (FARQUHARSON, MARIOTT, et KEKWICK).

En France par contre, à part quelques tentatives partielles de DESMARET, de M. LABBÉ et BOULIN, la méthode n'est guère employée.

Enfin dans divers pays on relève quelques travaux sur la question (ORTMANN, Y. SUGANUMA, BURUMAKI entre autres).

Mais quel qu'en soit le succès, une grande critique commune vise l'instrumentation employée par la plupart des auteurs, elle ne leur permet pas une régularité parfaite, ni un dosage exact, conditions rigoureusement indispensables pour l'emploi des substances actives, comme l'adrénaline en particulier lorsqu'elle est introduite dans les veines.

C'est à la solution de ce problème que nous apportons notre contribution.

CHAPITRE II¹

INSTRUMENTATION (1)

Un certain nombre de recherches sur les injections intraveineuses continues ont été effectuées avec des dispositifs très simples dont le plus perfectionné est le *goutte-à-goutte de Murphy*. Ces dispositifs dans lesquels la vitesse d'écoulement est réglée par une pince d'écrasement suffisent pour un certain nombre d'applications, mais n'offrent pas une régularité de débit suffisante lorsqu'il s'agit de l'injection intraveineuse de substances très actives, comme l'adrénaline.

La régularité ne peut être obtenue, surtout lorsqu'il s'agit d'injections de longue durée, qu'à l'aide d'*appareils mécaniques munis d'un moteur électrique*.

*
* *

Le premier modèle de ce type a été imaginé par WOODYATT, SANSUM et WILDER en 1915, pour injecter à une vitesse connue du glucose dans les veines.

Il est composé d'une seringue en verre avec un piston en

(1) Nous ne saurions passer ici en revue tous les appareils qui ont été proposés. On trouvera à la bibliographie les indications utiles : pour simplifier les recherches, nous ferons précéder le nom de l'auteur d'un astérisque.

métal (seringue record). Le corps de la seringue est fixé et le piston est mis en mouvement par une bielle fixée à un excentrique.

Celui-ci est mû par un moteur avec un dispositif pour réduire la vitesse. Au bout de la seringue, une valve de métal à deux voies est tournée automatiquement par une came et permet alternativement l'aspiration et l'injection.

Le débit dépend de la capacité de la seringue qui est interchangeable (0 cc. 5 à 10 cc.), de la longueur de la course du piston qu'un dispositif permet de régler à partir d'un millimètre et enfin de la vitesse du moteur que règle un rhéostat, même en pleine marche.

La pompe peut ainsi avoir 15 à 60 foulées par minute. Elle permet l'injection de 10 cc. à 5 litres par heure.

Cet appareil malgré son ingéniosité, est passible d'une critique qui résulte de la difficulté d'assurer un fonctionnement régulier des soupapes, condition indispensable pour assurer la continuité du débit.

*
* *

Nous avons nous même avec M. le Professeur agrégé Henri Bénard fait construire par Boullite un appareil de ce genre. Il nous a servi pour nos premières recherches.

Il se composait d'une seringue en verre d'un centimètre cube, dont le piston était mû par une bielle ; celle-ci était actionnée par un moteur à vitesse constante, et elle était réunie au piston de la seringue par un dispositif « à temps perdu », de telle sorte que le mouvement d'aspiration et le mouvement de foulée ne duraient chacun qu'un sixième du temps d'une révolution complète de l'axe. La seringue fonctionnait ainsi un tiers du temps et restait pendant les deux tiers au repos complet.

La vitesse du moteur et les démultiplications étaient

réglées de telle façon que la seringue donnât une foulée par minute.

Un système d'excentrique comprimant et décomprimant au moment voulu les tuyaux d'amener et de départ jouaient le rôle de soupape à commande et permettaient au va et vient de la seringue de provoquer la progression du liquide dans un sens bien déterminé.

Cet appareil nous a donné de bons résultats. A la vérité l'injection était *discontinue*, mais il était permis d'admettre que l'effet physiologique de la substance introduite était loin d'être épuisé lorsqu'une nouvelle quantité était injectée. En fait c'est là un inconvénient pour des recherches précises.

*
* *

Aussi avons-nous cherché à réaliser par la suite un appareil permettant un régime d'injection réellement continue. Une première solution nous a été fournie par une modification de l'appareil pour transfusion de sang proposé par M. BECART.

On connaît le principe de la pompe rotative qui constitue la partie principale de l'appareil. Elle se compose d'un cylindre creux muni de deux ajustages d'entrée et de sortie. A l'intérieur de ce cylindre tourne un autre cylindre, plein, de même axe, et ce dernier est lui-même creusé perpendiculairement à son axe d'un canal dans lequel se déplace une pièce pleine qui joue le rôle de piston.

Ce piston grâce à un ingénieux excentrique, est animé d'un mouvement de va-et-vient par la rotation même du cylindre plein qui le porte. Cette rotation découvre en même temps au moment voulu les orifices d'entrée et de sortie conformément à un véritable mécanisme de « sans soupape ».

Les établissements Labbé ont construit sur les indications du Dr BÉNARD une pompe de Bécart à faible débit qui fut

montée avec les démultiplications nécessaires sur un moteur muni du rupteur centrifuge de SEGUIN, ce qui permet d'obtenir une vitesse constante et réglable en cours de marche. L'appareil donnait 5 à 30 pulsations par minute et permettait un débit pratiquement continu de 30 à 120 cc. à l'heure.

Ce dispositif nous a donné d'excellents résultats. Il était seulement dans les conditions spéciales où nous l'employions d'un amorçage difficile et nécessitant une purge d'air bien complète des tuyaux de liaison. D'autre part son nettoyage et son graissage étaient minutieux.

*
* *

Dans la plupart de nos recherches, nous nous sommes servis d'un troisième type d'appareil, qui est une adaptation du transfuseur de HENRY et JOUVELET et qui utilise comme principe l'expression d'un tuyau de caoutchouc par le déplacement d'un galet écraseur (1) (fig. 1).

L'originalité de l'appareil de HENRY et JOUVELET consiste dans la disposition en boucle du tuyau de caoutchouc sur lequel peut se déplacer le galet écraseur par un simple mouvement de manivelle. Le sens de rotation de la manivelle commande le sens de progression du liquide dans la boucle. Sa vitesse, pour un même calibre de tuyau de caoutchouc, règle la valeur du débit.

Sur les indications de M. H. BÉNARD, les constructeurs ont monté leur transfuseur sur un moteur à vitesse constante et réglable muni du rupteur de SEGUIN.

Une boîte de vitesse avec embrayage et débrayage rend cet appareil d'un maniement extrêmement facile et lui permet de grandes possibilités de débit. Celui-ci peut être

(1) Ce principe avait déjà été utilisé sous une forme de réalisation différente par BAYLISS.

encore accru par l'emploi de tuyaux de caoutchouc de calibre différent. Les débits vont de 15 cc. à plusieurs litres à l'heure.

L'appareil s'amorce d'une façon extrêmement simple

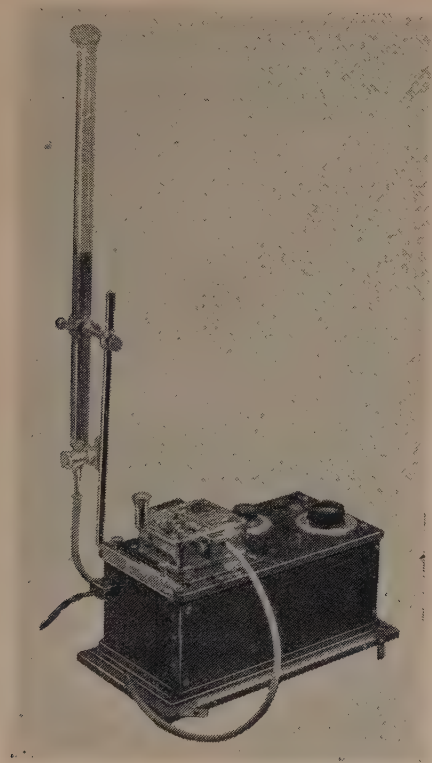


Fig. 1.

sans crainte de bulles d'air. Son nettoyage est des plus rapides et des plus aisés. Son débit est presque continu, abstraction faite d'une très légère discontinuité au moment où le galet écraseur passe sur la zone de fermeture de la boucle. La régularité de son débit est de l'ordre de 2 %.

Nous ferons enfin remarquer un point qui a pour le médecin une importance prépondérante, c'est la facilité de l'asepsie réalisée par ce dispositif : il suffit en effet de stériliser un tube de caoutchouc pour avoir à ce point de vue une sécurité absolue.

CHAPITRE III

TECHNIQUE

I. — VITESSE ET DURÉE DES INJECTIONS CONTINUES

L'instrumentation que nous proposons permet de faire des injections continues de vitesse et de durée extrêmement variables. Y a-t-il une vitesse optima ? C'est là une question qui a reçu bien des solutions. Les premiers essais, nous l'avons vu, ont comporté des débits de plusieurs litres à l'heure. Mais on se rendit compte à la longue de la nécessité d'avoir un débit plus lent.

La tentative expérimentale la plus intéressante pour prouver le rôle nocif de la rapidité d'injection est celle de HIRSCHFELD, HYMAN et WANGER. Ces auteurs estiment qu'un grand nombre d'accidents consécutifs aux injections intraveineuses représentent simplement l'effet de l'introduction rapide du produit dans le sang : ils ont proposé d'appeler ces accidents d'un terme imagé « speed shock », « choc de vitesse ». Ils ont assis leur conception sur une étude expérimentale extrêmement importante.

Systématiquement ils ont observé les effets de l'introduction brutale dans les veines de sérum chloruré de titre variable, de solutions hypertoniques de différents sels ou de médicaments usuels, — tantôt la mort survint ; tantôt on

observa seulement un choc intense, apprécié surtout par la chute de la pression artérielle ; puis l'animal, après rétablissement spontané, reçut ultérieurement en injection lente une forte quantité de la même substance et n'en ressentit aucun dommage, mais une nouvelle injection brutale redonna les mêmes accidents. Par des expériences de contrôle, les auteurs ont montré que la cause de ces derniers résidait essentiellement dans la grande rapidité de l'injection.

Ces travaux ont bien mis en évidence l'intérêt qui s'attache à l'introduction lente de substances actives, voire de sérum chloruré ou glucosé. Encore convient-il de préciser le sens que l'on doit attacher à ce terme d'injection lente.

Comme on l'a fait judicieusement remarquer, il n'existe pas une définition commune à tous les auteurs. Les uns proposent 60 centimètres cubes, d'autres une valeur plus forte, 250 à 300 centimètres cubes à l'heure.

En fait, la vitesse de l'injection continue doit être réglée en fonction de la nature de la substance ainsi introduite.

Pour les produits actifs comme l'adrénaline, l'expérience conduit à n'envisager que la *quantité de substance qui entre dans l'unité de temps et par unité de poids du corps*. Mais, afin de ne pas amener de perturbations liées à l'introduction dans la masse sanguine de quantités trop considérables de liquide, nous avons poussé nos injections à la vitesse moyenne de 40 à 100 centimètres cubes par heure. C'est cette considération qui a décidé du titre de nos solutions en substances actives (1).

Il va sans dire que dans quelques cas spéciaux le débit pourra être plus considérable s'il s'agit par exemple de lutter

(1) A titre d'exemple nous donnons le titre des solutions que nous avons employées :

1) solution de glucose 5 %, 10 %, 20 %.

2) solution d'adrénaline, très variables, de préférence nous conseillerons pour les applications thérapeutiques le taux de 1/100.000 (soit un centimètre cube de la solution classique au millième dans 100 cc. de sérum physiologique (cf. les observations).

contre les phénomènes de déshydratation. Encore convient-il de ne pas dépasser une vitesse de 200 à 300 cc. à l'heure, d'après les auteurs américains (HENDON, HORSLEY et autres) sous peine d'observer des accidents tels que des œdèmes, de la défaillance cardiaque. Chez l'enfant le débit sera encore plus faible : de 30 à 80 cc. en moyenne par heure (ASHBY et MOORE).

Le point important de la technique réside donc dans une exacte *mesure du débit*, et l'instrumentation que nous venons de décrire résoud aisément ce problème.

De préférence on utilisera la lecture d'une burette dans laquelle l'on placera la solution injectable et que l'on stérilisera pour les applications thérapeutiques. Ou bien le liquide sera contenu dans un ballon dans lequel plongera le tuyau d'amener et la mesure du débit se fera par le compte-tour de l'appareil, après étalonnage préalable.

La durée des injections, ainsi réglée, peut varier de façon considérable : pour notre part avec l'adrénaline nous n'avons pas prolongé nos infusions lentes au delà de quatre heures ; ce temps nous a paru, en général très suffisant. A l'étranger, les longues durées sont la règle. HENDON cite notamment un cas de Franck P. STRICKLES qui concerne une injection de 21 jours pour une méningite purulente. Mais quelques accidents locaux ont été publiés, comme nous le verrons plus loin.

La longue durée de ces injections a soulevé pour ces divers auteurs le problème du *maintien de la solution à une température constante* voisine de 37°, et de nombreux dispositifs ont été ainsi proposés.

Le faible débit de nos injections ne nous a pas fait accorder à cette question une importance primordiale. Nous avons cependant eu soin le plus souvent de faire plonger le tuyau de sortie de notre appareil dans un récipient d'eau tiède dont nous évitions le refroidissement.

II. — TECHNIQUE DES INJECTIONS CONTINUES CHEZ LE CHIEN

Nous avons fait des injections continues soit dans les veines périphériques, soit dans une branche d'origine de la veine mésentérique supérieure, soit dans l'artère fémorale.

a) *Injection continue dans les veines périphériques.* — Nous avons choisi le plus souvent la *veine pédieuse* d'un accès très facile chez le chien. Après incision cutanée, on plaçait une ligature sur la partie la plus distale du vaisseau et l'on introduisait en aval une petite aiguille à olive munie d'un mandrin, du modèle couramment utilisé en physiologie. Cette aiguille était solidement fixée à l'aide d'une ligature.

Dans plusieurs expériences nous avons utilisé la *veine saphène externe* dans la portion où elle croise obliquement la face externe du membre. La veine était alors ponctionnée à travers les téguments à l'aide d'une aiguille ordinaire reliée au caoutchouc de l'appareil. Un sparadrap adhésif placé sur le tuyau de caoutchouc le rendait solidaire de la patte du chien et mettait à l'abri de tout déplacement. Ce procédé était utilisé lorsque le chien devait resservir plusieurs fois.

b) *Injections dans une branche d'origine d'une veine mésentérique.* — Nous choissions de préférence une veine assez grosse, le plus près possible de l'insertion du mésentère. Tout d'abord, pour fixer la veine nous placions sous le péritoine une planchette en bois ; de forme rectangulaire, celle-ci était perforée, à chacune des deux extrémités de son grand axe de deux trous à travers lesquels passaient deux fils placés en anse. Les fils étaient ensuite attirés après effraction du mésentère, de part et d'autre de la veine : entre les deux fils, la veine était perforée à travers la gaine péritonéale par une aiguille fine à olive terminale dont la pointe était dirigée vers la racine du mésentère. Un nœud en aval de l'orifice

d'entrée fixait l'aiguille dans la veine ; un autre nœud en amont, oblitérait la veine et complétait l'immobilisation.

L'injection de quelques cc. de sérum physiologique permettait de s'assurer de la bonne position de l'aiguille dans la veine.

Ce dispositif a rendu très facile des injections très prolongées sans risque de voir l'aiguille sortir de la veine.

L'anse intestinale était ou rentrée dans l'abdomen, ou recouverte d'ouate hydrophile imbibée de sérum physiologique chaud pour éviter la dessiccation et le refroidissement.

c) *Injection dans l'artère fémorale.* — Cette injection était faite au niveau du triangle de Scarpa.

De façon à ne pas interrompre la circulation sanguine et à éviter l'accumulation de notre solution dans le bout périphérique, nous faisons parvenir l'aiguille à olive dans le tronc de l'artère fémorale en l'introduisant par une des collatérales nettement visibles. L'aiguille était alors fixée par une ligature sur la collatérale.

III. — TECHNIQUES DES INJECTIONS CONTINUES CHEZ L'HOMME

Nos injections continues ont toutes été faites, chez l'homme, dans une des veines du pli du coude par ponction à travers les téguments.

La technique n'en présente rien de particulier. Il est bon cependant d'insister sur la nécessité d'être rigoureusement dans la veine sous peine d'accidents locaux.

Nous utilisons de préférence des aiguilles fines à biseau relativement court, montées sur seringue en verre de deux centimètres-cubes : la ponction de la veine est ainsi plus facile. Au besoin le sang ainsi recueilli pourra fournir le dosage de départ au cours des recherches expérimentales.

Puis nous fixons le tuyau de caoutchouc à l'aiguille et nous le rendons solidaire de l'avant-bras du sujet par un petit rectangle de sparadrap adhésif placé en pont sur le tuyau. Ce système de contention est largement suffisant. En outre, il rend aisée la vérification de temps à autre du bon écoulement du liquide dans l'aiguille. Il facilite les changements de solution qui ne réclament ainsi que le minimum de manipulations.

Le bras du sujet repose sur un coussin recouvert d'une alèze et peut avoir une certaine *mobilité*. Bien plus, il est bon de modifier assez fréquemment la position du membre pour éviter les sensations parfois très pénibles qu'entraîne une immobilisation prolongée.

Nous avons pas eu l'occasion d'utiliser la technique des auteurs étrangers qui incisent la peau de l'avant-bras et dissèquent la veine. Ils introduisent ensuite dans la lumière du vaisseau une aiguille, qu'ils fixent avec des ligatures comme pour l'expérimentation. Cette aiguille est parfois d'un type spécial (HYMAN et ses collaborateurs). Cette technique peut évidemment être indiquée au cours d'infusions intraveineuses très prolongées.

Tout récemment J. E. ASHBY et H. L. MOORE, à la suite d'autres auteurs, ont proposé une méthode d'injection continue chez les enfants. Ils préfèrent à la dissection de la veine du pli du coude ou de la saphène externe, l'emploi de petites aiguilles fines qu'ils introduisent dans de petites veines : soit au dos de la main ou du pied, soit surtout au cuir chevelu, particulièrement dans sa partie antérieure ; les mouvements de l'enfant n'offrent dès lors aucune importance.

IV. — INCIDENTS ET ACCIDENTS

Au cours des injections continues que nous avons pratiquées nous n'avons pour ainsi dire pas observé de complications fâcheuses.

Cependant les injections d'*adrénaline* ont provoqué assez souvent de la céphalée, des alternatives de rougeur et de pâleur de la face et parfois une sensation de picotement cutané. A un degré de plus, lorsqu'en accroissant progressivement la vitesse, nous approchions du seuil hypertensif, le patient se plaignait parfois de palpitations et d'une sensation d'angoisse rétrosternale, tous accidents de durée fugace puisqu'ils disparaissaient en général au bout de quelques minutes malgré la prolongation de l'injection. Cependant nous nous sommes toujours réglés sur ces symptômes avertisseurs et dès lors nous n'augmentons plus la vitesse qu'avec une extrême prudence.

Les splénomégamiques nous ont paru doués d'une sensibilité particulière pour l'adrénaline ; chez une femme atteinte d'ictère hémolytique (obs. I) l'injection a été suivie de fièvre et de vomissements. Les accidents rétrocédèrent en quelques heures. Une autre malade, atteinte de paludisme chronique (obs. XIII) fit à un moindre degré des troubles analogues, également de courte durée.

Au cours d'injection de lobe postérieur d'*hypophyse* (obs. XXVI), nous avons de même observé de la céphalée et une poussée transitoire d'hyperthermie sans inconvénient ultérieur.

Nos injections de *glucose* n'ont été suivies d'aucun incident.

Dans l'ensemble nous n'attachons pas à ces troubles l'importance que semblerait devoir leur accorder leur apparition bruyante. Mais si l'on observe les règles de prudence que nous préciserons dans la deuxième partie, il ne doit survenir aucun incident dramatique.

Nos injections n'ont pas eu, à vrai dire, une *durée assez prolongée* pour nous offrir l'occasion de constater des *complications* comme celles qu'ont publiées divers auteurs étrangers. Elles paraissent peu fréquentes (38 cas sur 1000 dans la statistique de HYMAN et TOUROFF). Mais elles offrent

quelque gravité si l'on en juge par le travail de ces auteurs.

Tantôt il se produisit des *frissons*, de pathogénie variable ; onze fois ils survinrent pendant l'instillation et huit fois au cours de l'infusion de sang citraté. Dans quinze autres cas, les auteurs les attribuèrent à l'infection pour laquelle était traité le patient. Enfin dans huit autres cas il fallut incriminer les impuretés des produits injectés.

Tantôt on vit survenir des *œdèmes périphériques ou pulmonaires*, qui ont commandé la suppression du sérum chloruré et l'administration de diurétiques mercuriels.

Une complication plus redoutable s'observa assez fréquemment : la *phlébite* consécutive à l'injection, surtout lorsqu'il s'agit de glucose (WILDER et SANSUM, NIEWISCH et autres). Certains malades auraient une tendance marquée aux phlébites à répétition (J. TOMARKIN et A. STRAUSS) et seraient de ce fait plus exposés à faire des embolies pulmonaires.

Ou bien encore, après l'injection continue survinrent des *infections générales*, tels les deux cas rapportés par TOMARKIN et A. STRAUSS concernant l'un une septicémie pneumococcique et l'autre une ostéomyélite avec abcès staphylococcique.

Enfin on a pu observer des cas de *mort* au cours de ces infusions très prolongées.

Les uns furent provoqués par des *embolies pulmonaires* : citons les cas de FRIEDRICH et BUCHALY (3 jours d'injection continue et mort 8 jours après l'arrêt), de STRAUSS (6 jours d'injection), de ASHBY et MOORE, d'ORATOR et SCHLEUSING (1 jour d'injection) : dans ce dernier cas en outre on vit des embolies cérébrales.

D'autres furent d'origine mystérieuse comme les deux cas de HYMAN et TOUROFF : la mort survint pendant l'infusion continue. L'une de ces observations concerne une femme atteinte de goitre exophtalmique. Son état était grave lorsqu'on institua le goutte à goutte. Pendant deux jours

aucun incident ne fut noté. Mais l'injection de 125 gr. de sang citraté provoqua un frisson prolongé avec hyperthermie. La mort survint 24 heures plus tard. Les auteurs mirent en cause l'affection du corps thyroïde.

L'autre cas est celui d'un homme opéré pour cancer du rectum. L'injection continue, instituée une première fois, fut sans histoire. Mais 15 jours plus tard, une violente diarrhée fit reprendre l'injection. La mort survint au bout de quatre heures. L'autopsie ne donna pas la raison du décès.

Comme on vient de le voir par cette rapide revue, les injections très prolongées ne sont pas toujours sans péril. Sans doute, mais les thérapeutiques un peu actives comportent souvent des risques analogues que seul un danger encore plus grand et plus certain autorise à courir. C'est là le grand argument de NIEWIESCH qui, fort de ses vingt ans d'expérience de la méthode, s'en fait le fervent apôtre. Pour notre part nous n'avons pas l'expérience de ces injections prolongées que nous n'avons pas pratiquées pour des raisons diverses. Mais nous avons tiré argument de ces accidents pour ne pas prolonger nos injections au delà de quelques heures et pour *réserver cette technique à l'introduction de médicaments actifs pour une urgence indiscutable.*

CHAPITRE IV

APPLICATIONS GÉNÉRALES DE LA MÉTHODE DES INJECTIONS CONTINUES

La méthode des injections continues offre un intérêt général aussi bien pour l'expérimentation que pour la thérapeutique. Des travaux en nombre suffisant nous permettent d'esquisser dès maintenant un tableau d'ensemble des résultats qu'il est légitime d'en attendre.

Nous nous bornerons à donner ici quelques exemples (1) tirés des travaux de nos prédécesseurs, de nos propres recherches ou de celles qui ont été poursuivies avec notre instrumentation dans le laboratoire de notre maître, Monsieur le Professeur A. BAUDOUIN.

I. — APPLICATIONS DE LA MÉTHODE DES INJECTIONS CONTINUES AUX RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

En ce qui concerne l'expérimentation, les injections continues offrent d'une part, pour l'étude d'un produit, de sérieux avantages sur les autres modes d'introduction.

(1) Nous avons délibérément laissé de côté des travaux importants, ne pouvant dans ce travail faire un exposé complet de toutes les applications de la méthode : nous avons voulu seulement en montrer l'intérêt.

D'autre part par sa prolongation elles rendent possible l'étude de problèmes qu'il avait été malaisé d'aborder jusqu'ici. Telles sont les différentes applications que nous allons successivement envisager.

A) *Avantages des injections intravasculaires continues sur les injections intravasculaires rapides.*

Certes, par leur précision, les injections intraveineuses gardent depuis longtemps la faveur des physiologistes. Mais cette qualité, a pour contre-partie deux inconvénients graves : si l'on étudie des substances actives, leur introduction rapide et massive est suivie d'accidents ou de troubles qui compliquent gravement l'expérience. Ou bien la réponse, tout en étant brutale, est fugace si la substance introduite se détruit ou s'élimine rapidement. L'injection continue, aussi précise évidemment que l'injection brève, pallie les inconvénients de cette dernière.

1^o Ainsi lorsqu'on étudie les propriétés de *substances très actives et rapidement toxiques*, elle permet de répartir sur un long laps de temps l'effet de ces substances et d'en introduire ainsi dans l'organisme des doses qu'il eût été impossible d'injecter en une seule fois.

Tel est le cas par exemple de l'*adrénaline* puisque l'on peut en une heure faire aisément tolérer par un animal de 20 kg. une dose de 10 milligrammes et que SAMSON a pu injecter à des chiens jusqu'à près de 53 milligrammes en plusieurs jours.

Un autre exemple nous est fourni par quelques expériences encore en cours avec MM. CHABROL, J. CHARONNAT et Jean COTTET. Nous avons repris l'étude en injection lente et continue de l'action cholagogue d'*acides gras* : ceux-ci sont particulièrement toxiques et leur administration par voie intraveineuse provoque habituellement la mort de l'animal. L'injection lente de palmitate de cæsium et de palmitate

de sodium n'a déterminé aucun trouble, malgré l'importance de la dose ainsi introduite, et nous a permis de constater aisément leur pouvoir cholagogue puisqu'ils doublent et même triplent la valeur de la sécrétion biliaire.

Enfin, comme dernier exemple, nous citerons les recherches récentes de notre maître, M. BAUDOUIN, en collaboration avec MM. J. LEWIN et R. BACHELLIER, sur la *toxicité des urines*. La dose de 370 cc. en moyenne tue un lapin de 2 kg. lorsqu'on lui injecte de l'urine d'un homme sain, à la vitesse de 60 cc. par kg.-heure, alors que les recherches de BOUCHARD avaient établi que la dose de 40 cc. par kg. était mortelle, en injection rapide.

De ces recherches il résulte donc qu'il existe une grosse différence entre la posologie classique et celle qui convient aux injections continues. C'est ainsi que le *novarsenobenzol* et l'adrénaline, comme nous le verrons plus loin peuvent être tolérés par l'organisme à des doses très supérieures à celles qui sont employées couramment.

2° S'opposant à la fugacité d'action des injections intraveineuses rapides, la méthode des injections continues permet d'obtenir *des effets durables* en donnant assez rapidement une concentration constante du produit injecté dans les veines. Cet avantage est particulièrement précieux dans le cas de substances peu stables dans le sang. C'est encore le cas de l'*adrénaline* qui donne en injection intraveineuse rapide une hypertension artérielle brutale, mais éphémère.

KRETSCHMER, en 1907, voulant éviter la brièveté de cette réponse tensionnelle qui faisait mettre en doute par de nombreux observateurs le rôle de l'adrénaline dans la régulation du tonus normal, pensa que des injections discontinues, mais rapprochées remédieraient à la destruction rapide de l'hormone dans le sang.

Il constata bien qu'une même dose déterminait toujours le même effet quelle que fût la fréquence des injections, mais que même la répétition de ces dernières ne suffisait pas à

obtenir une hypertension durable. Aussi imagina-t-il de recourir à des injections continues qui lui fournirent la solution du problème : l'hypertension, persista aussi longtemps que l'adrénaline fut maintenue à une concentration suffisante dans le sang, par l'apport régulier de l'injection continue. Nous avons nous mêmes repris l'étude systématique de cette question que nous traiterons dans la deuxième partie.

La possibilité d'obtenir ainsi une action durable du produit expérimenté permet une *interprétation plus facile des expériences*, en rendant possible la distinction entre les effets propres de cette substance et les réactions secondaires à sa disparition. C'est ainsi, comme nous le verrons, que l'hypotension secondaire à une faible élévation tensionnelle après injection de petites doses d'adrénaline a pu être interprétée comme une action spécifique de l'adrénaline, tandis que, semble-t-il, il fallut plutôt invoquer le rôle du mécanisme régulateur.

Cette considération explique peut-être les *inversions des effets habituels* d'un produit lorsqu'on l'injecte de façon continue à très faible dose : par exemple, dans ces conditions, l'adrénaline devient hypotensive.

Avec un peu de hardiesse, nous nous permettons de rapprocher de ce fait un phénomène qu'il nous a été donné d'observer au cours de deux *injections continues de lobe postérieur d'hypophyse* que nous avons essayées avec MM. A. BAUDOUIN et J. LEWIN dans un cas de diabète insipide (ob. XXVI).

Chaque fois nous avons noté pendant la durée de l'infusion continue une hypotension manifeste, vraiment inattendue pour cette hormone dont le pouvoir hypertenseur est bien connu depuis les travaux de OLIVER et SCHAFER en 1895. Il est vrai d'ailleurs que par la suite on reconnut que cette hypertension est de moins en moins marquée au cours d'infections successives (HOWELL) et qu'elle peut même être remplacée par de l'hypotension (SCHAFER, HALLIBURTON),

interprétée de diverses façons. Peut-être pourrait-on soulever ici l'hypothèse d'une hypotension secondaire à la mise en action du mécanisme régulateur comme il est légitime de l'admettre pour l'adrénaline.

B) *Avantages des injections intravasculaires continues sur les injections sous-cutanées et intramusculaires et sur l'absorption digestive.*

Pour éviter les effets brutaux et transitoires des injections intraveineuses rapides, il est classique d'employer les voies sous-cutanée intramusculaire ou digestive. C'est d'ailleurs un procédé logique lorsqu'il s'agit d'étudier un médicament. Pourtant là encore, dans un but de précision indispensable, il est préférable d'utiliser les injections intravasculaires continues. Leur lenteur et leur durée permettent de retrouver les effets des injections parentérales et de l'absorption intestinale, mais avec la précision des injections intraveineuses classiques : quelques exemples éclaireront utilement cette opinion.

1^o En effet avec l'injection intravasculaire continue on obtient une *régularité d'introduction dans l'économie* infiniment plus grande qu'avec les autres procédés.

Dans le cas des injections sous-cutanées ou intra-musculaires, la substance introduite est bien résorbée lentement mais avec une vitesse inconnue et rapidement dégressive. Pour l'absorption digestive, il faut tenir compte, en outre, de l'altération de la substance par les sucs digestifs et de sa transformation lors de la traversée de la barrière intestinale. L'adrénaline nous offre ici encore un exemple tout à fait net. Depuis longtemps il est classique d'insister sur son inefficacité lorsqu'elle est administrée *per os*, à moins de recourir à des doses considérables (DORLENCOURT). Certes le rôle d'arrêt du foie est bien connu, mais il faut compter avec les modifications chimiques de l'hormone dans son passage à travers l'intestin.

En fait, dans l'un et l'autre cas l'inconvénient majeur, c'est que cette résorption du produit échappe à tout contrôle, tandis que l'injection continue est exactement mesurée.

2^o Bien plus même, en faisant varier les doses ainsi injectées, il est possible de *retrouver les effets des injections sous-cutanées ou intra-musculaires* et de comprendre la contradiction fort nette que l'on constate parfois entre les effets de ces dernières et ceux que provoque l'introduction intraveineuse massive et rapide.

C'est ainsi que dans le cas de l'adrénaline, elle détermine en injection sous la peau une hyperglycémie nette, prolongée et proportionnelle à la dose, tandis que la pression artérielle reste immuable : celle-ci ne s'élèvera que pour des doses très fortes. Par contre l'hypertension est nette et l'hyperglycémie moins intense et plus fugace après l'injection intraveineuse de l'hormone : l'explication en est que la lenteur de l'absorption des tissus accrue même par la vasoconstriction locale ne laisse filtrer que des doses très faibles. La preuve en est fournie par l'existence d'une légère réponse tensionnelle, même au bout de plusieurs heures, si l'on masse énergiquement la région où le produit a été injecté (1), et surtout par la possibilité d'obtenir seulement de l'hyperglycémie sans hypertension pour des doses suffisamment faibles, lorsque l'adrénaline est administrée en injection continue. Nous reverrons cette question plus en détail dans la seconde partie.

3^o) Les injections continues peuvent également reproduire les effets de l'absorption digestive, beaucoup mieux que ne le font les injections brèves et massives. Un exemple nous

(1) C'est là, en quelque sorte, le principe de la méthode thérapeutique proposée par les Américains, sous le nom de *repository action*. Nous en donnerons un exemple, dans la deuxième partie en citant l'application qu'en a faite LILIENTHAL pour le traitement de l'asthme et du choc.

est fourni par des recherches que nous poursuivons avec M. Et. CHABROL.

En effet, lorsqu'on administre en quelques secondes une eau minérale par voie veineuse, on n'obtient aucune variation du volume de la bile dans les minutes consécutives. M. Chabrol a pu ainsi le reconnaître avec LESCOEUR et Justin BESANÇON en opérant à proximité du griffon des sources. Il a fait depuis la même constatation avec Jean COTTET en utilisant les eaux de Vittel, Contréxéville, Évian, Pougues et de Châtel-Guyon. Le volume de la bile ne varie que lorsqu'on administre l'eau minérale par voie gastrique ou duodénale. Il s'est élevé du simple au double dans 65 % des cas lorsque ces auteurs ont employé par cette voie des eaux bicarbonatées, chlorurées magnésiennes.

La méthode des injections continues nous a donné pour l'eau de Vals (7 ‰) des résultats sensiblement comparables à ceux de la voie digestive pour les eaux bicarbonatées dépourvues de chlorure de magnésium, 30 % de succès en moyenne comme le montre le tableau I. Il va de soi que dans l'interprétation de ces chiffres il faut tenir compte des variations spontanées de la sécrétion biliaire du chien.

C) *Applications des injections intravasculaires continues à l'étude des « seuils d'action ».*

Si un produit, suivant la voie par laquelle il est introduit dans l'organisme, a des effets dissociés, c'est que chacune de ses propriétés n'apparaît qu'après arrivée dans le sang d'une certaine quantité du produit. Il n'est pas dès lors sans intérêt de préciser la valeur de la plus faible des doses capables de produire ce phénomène. Cette dose liminaire peut être appelée « seuil d'action » pour la propriété considérée : c'est là un terme imagé dont la commodité nous fait passer sur l'inexactitude, mais l'étude des seuils offre un intérêt plus général encore. C'est ainsi qu'elle

TABLEAU I

*Variations du débit horaire de la bile
au cours d'injections continues d'eau de Vals*

N° du chien	vitesse d'injection en cc. par kg. heure	Débit horaire de la bile en cc.						
		avant injec.(1)		au cours de l'inject. au bout de				
		2 h.	1 h.	1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	5 h.
628 21 kg.	3	4,5	4	8,5	10,5	11,5	16	
630 24 kg.	3		11	10	13	15	10	
641 22 kg.	3,8		7	9	7,5	7,5	9	11
637 24 kg.	6	14,5	10	12	15,5	10,5		
638 17 kg.	3,5 10,5		8	9	6	8	16	
636 14 kg. 5	8,2	8	10	11	2	15	17	
648 21 kg.	8,5		9	6	4	6,5	6,5	
646 19 kg. 5	9,2		12	8	7,5	8		
647 21 kg.	9,2		15	4	7	8	9	
667 16 kg.	11,2		8	12	15	9	8	
668 15 kg.	15,2 72		12	5	4,5	3,5	3	
669 21 kg.	23		9	8	4			
670 21 kg.	23		14	18	16	14		

(1) N.-B. Le chiffre de sécrétion horaire de la bile est parfois très élevé, c'est que le prélèvement a été effectué assez peu de temps après l'anesthésie au chloralose : la sécrétion est alors très forte.

fournit des renseignements sur le *lieu d'élection* où se produit une action déterminée de la substance injectée ou bien sur le *lieu de destruction* de cette substance. Toutes ces données seront acquises d'une part en comparant les diverses valeurs d'une dose liminaire pour une action déterminée suivant qu'on introduit cette substance dans les veines ou les artères des membres ou bien dans la veine-porte. D'autre part, pour une même variété d'injection, on étudiera les valeurs de quelques seuils d'action différents. Ainsi dans la deuxième partie, nous comparerons les seuils hypertensifs et les seuils hyperglycémiant de l'adrénaline.

MM. A. BAUDOUIN, J. LEWIN et AZÉRAD ont entrepris une étude analogue en cherchant la valeur du seuil hypoglycémiant de l'insuline selon les différentes voies vasculaires..

Cette dose est autour de cinq centièmes d'unité par kilogramme et par heure. quand on administre l'insuline par la voie veineuse périphérique. Avec l'injection dans les artères périphériques le seuil hypoglycémiant est entre 0,005 et 0,01 unité par kg. et par heure, et avec la voie veineuse mésentérique il est entre 0,008 et 0,01 unité par kg. /heure.

Cette étude permet donc de constater que l'activité de l'insuline est donc nettement supérieure lorsqu'elle est injectée dans les artères des membres ou dans la veine porte, que lorsqu'elle pénètre par les veines périphériques.

Enfin, dernier point, les seuils d'action pour une même propriété n'ont pas la même valeur chez l'homme que chez l'animal : on détermine ainsi la plus ou moins grande sensibilité de l'homme à un médicament.

D'ailleurs exprimons-nous d'ajouter que ces considérations sont bien classiques, et que déjà les injections massives mettent le phénomène bien en évidence, mais à vrai dire, on utilise plus souvent les injections sous-cutanées, et les injections continues nous paraissent d'une exactitude plus grande.

Bien plus, il sera parfois intéressant d'utiliser la connaissance d'un seuil d'action d'un produit administré en injection continue dans les veines pour tenter d'avoir une approximation sur la vitesse de résorption de la même substance lorsqu'elle est introduite sous la peau. TRENDLENBURG, puis C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHWALD ont fait cette étude pour l'adrénaline. Ainsi le seuil hypertensif pour le chien et le lapin est de 0,03 mgr. par kg. et par heure. Si une injection sous-cutanée de 1 mgr. d'adrénaline ne déclenche pas d'hypertension, c'est que l'adrénaline pénètre dans la masse sanguine à une vitesse inférieure à 0,03 mgr. par kg./heure. Donc moins de 3 % passent dans le sang.

D. — *Applications des injections continues à l'étude des « traversées chimiques (1) » dans l'organisme.* — La méthode des injections continues permet également d'étudier la destinée des diverses substances introduites dans le torrent circulatoire, de suivre quantitativement et qualitativement leur élimination par les différents émonctoires et leur mise en réserve dans les tissus.

Nous étudierons avec quelques détails deux exemples qui ont trait, l'un au métabolisme de glucose, l'autre au transit des sels biliaires, de l'acide cholalique plus exactement.

1. En ce qui concerne le *glucose*, la méthode a été proposée pour l'étude de la *tolérance limite*. Pour la clarté de l'exposé, nous croyons indispensable de rappeler, avec SANSUM et WILDER les données historiques essentielles de la question.

Les premiers auteurs ont utilisé la voie digestive (WORM MÜLLER 1884, HOFMEISTER 1889), ou mieux la voie intraveineuse (GILBERT et CARNOT 1898). Mais leurs chiffres se trouvèrent différents de ceux que donnèrent les travaux ultérieurs.

(1) Nous empruntons ce terme au bel ouvrage du Pr FIESSINGER.

Aussi DOYON et DUFOUR, en 1901, insistèrent-ils sur la nécessité de tenir compte de la vitesse avec laquelle le sucre était injecté dans les veines : l'expérience qu'ils donnèrent en exemple est caractéristique. Ils injectèrent pendant 80 minutes à une vitesse constante une certaine quantité de sucre et observèrent que 98,64 % du sucre était retenu. Si au contraire la même quantité totale était donnée en 15 minutes il ne restait dans l'organisme que 85, 62%.

En 1905, BLUMENTHAL, précisant encore plus cette idée, proposa de calculer la vitesse d'utilisation en la rapportant à l'unité de poids, et à l'unité de temps.

Expérimentant sur des lapins, il distinguait deux notions, d'une part il existerait une *saturation-limite* de l'organisme (Sättigungsgrenze) que l'on mesurerait par la dose de glucose qui, introduite rapidement dans les veines, ne déterminerait pas de glycosurie, mais dont la répétition au bout d'un très court instant donnerait une élimination urinaire extrêmement abondante : les tissus seraient donc capables de fixer rapidement une quantité importante de glucose, mais la limite de capacité serait vite atteinte et la répétition entraînerait l'élimination de l'excès introduit. Ce chiffre limite serait de 0, 85 gr. par kg.

D'autre part il conviendrait de distinguer de cette saturation la notion de *l'utilisation-limite* (Ansnutzungsgrenze) ce serait la dose maxima qui, injectée à plusieurs reprises, à un intervalle de 15 minutes, serait juste insuffisante pour provoquer de la glycosurie. Sa valeur serait comprise entre 0,6 et 1,2 gr. par kg. heure.

En 1909, LOEB et STADDLER avec la même technique estimèrent que la valeur était inférieure : 0,36 à 0,64 par kg. heure.

Dans une étude importante, RUSSEL WILDER et W. D. SANSUM, en 1917, reprirent tous ces travaux. Ils en admirèrent les principes qu'ils résumèrent dans cette heureuse formule : « Tolerance must be regarded as a velocity, not as a weight ».

Mais également ils en relevèrent les imperfections techniques notamment le contrôle imparfait de la vitesse d'administration du sucre. Les injections répétées toutes les 15 minutes n'étaient pas continuées à une vitesse uniforme pendant ces 15 minutes : elles étaient faites rapidement au commencement de chaque période. Dans ces conditions, il était clair que dans la première partie de chaque période de 15 minutes, c'est-à-dire durant le temps réellement occupé par l'injection, la concentration du sucre dans le sang pouvait augmenter en flèche; et inversement tomber dans le laps de temps qui séparait deux injections. Si maintenant l'injection était faite plus rapidement dans un cas que dans un autre, la hauteur de cette flèche pouvait être plus haute, d'où la possibilité de glycosurie alors même que la tolérance de cette période de 15 minutes n'était nullement dépassée.

C'est là l'explication de l'écart important, d'une part entre les chiffres extrêmes que donne BLUMENTAL, et, d'autre part entre ceux qu'ont donnés les autres auteurs qui ont utilisé le même procédé. Aux yeux de WILDER et SANSUM il était donc plus logique d'écarter les injections intermittentes ou discontinues en faveur de l'administration continue à une vitesse constante. Celle-ci devenait possible et aisée avec l'appareil qu'ils avaient mis au point avec WOODYATT et que nous avons décrit au chapitre de l'Instrumentation.

Voici la technique des auteurs : ils utilisent une solution de glucose à 16 ou 20 %.

Ils commencent par injecter une dose de 0,7 gr. par kg. / heure pendant un temps de 20 à 30 minutes, et ils prélèvent alors les urines pour y rechercher le sucre ; ce délai serait suffisant pour que la glycosurie ait le temps d'apparaître, si cette vitesse excède la vitesse d'utilisation ; sinon, elle ne surviendrait pas, même si l'on continuait l'injection. Suivant qu'on a obtenu ou non de la glycosurie, l'injection est continuée à une vitesse ralentie ou accélérée, et les auteurs admettent que la vitesse juste inférieure à celle qui détermine

la glycosurie peut être considérée comme la tolérance, les doses successives étant différentes les unes des autres de 0 gr. 1 par kg. /heure.

Dans ces conditions expérimentales, les auteurs ont constaté que l'individu normal en bonne santé tolère une dose de 0,8 à 0,9 gr. par kg. / heure. Ils ont éliminé l'action de divers facteurs, la taille, le sexe, l'âge, en choisissant leurs sujets qu'ils ont mis à la diète et au repos.

Chez trois malades atteints d'affections pancréatiques, ils ont noté une diminution de la tolérance-limite : 0,7 par kg. / heure pour un cas de pancréatite chronique 0,5 gr. par kg. / heure et 0,4 gr. par kg. / heure pour deux cas de diabète simple.

Chez deux hommes et trois femmes atteints de goitre exophtalmique, la tolérance était plus ou moins basse suivant la gravité du cas : deux formes très graves avaient un seuil à 0,5 g. par kg. / heure ; deux cas plus légers étaient autour de 0,6 ; le cinquième encore moins intense, avait une tolérance entre 0,6 et 0,7 gr. par kg. /heure. Cette diminution de la tolérance est bien en accord avec les données de l'épreuve de la glycosurie alimentaire.

Par contre, un cas de myxœdème avait une tolérance limite normale alors que l'épreuve alimentaire révèle d'ordinaire une tolérance élevée : il semble qu'un certain retard dans l'absorption digestive doive être tenu pour responsable de cette différence.

Il en a été de même pour deux cas d'acromégalie, un cas de gigantisme, deux cas de « dyspituitarisme » avec syndrome de Fröhlich, qui ont eu une tolérance normale, en désaccord avec l'accroissement de la tolérance limite qu'il est classique d'observer après absorption de glucose chez de tels malades.

Un cas de cirrhose hypertrophique alcoolique du foie avait un seuil normal.

Avec MM. A. BAUDOUIN et J. LEWIN, nous avons repris ces travaux et étudié chez l'animal et chez l'homme à la

fois l'élimination urinaire et les modifications de la glycémie. Pour le premier point, nous avons trouvé une valeur inférieure à celle des auteurs américains, environ 0,5 gr. par kg. / heure. (Tableau II).

TABLEAU II
*Seuil de glycosurie au cours des injections continues
de glucose chez l'homme*

N° de l'obs. Diagnostic	Dose de glucose gr. par kg./heure	Glycosurie	Dose-limite en gr. par kg./heure
XVII. Ack... Myxœdème.	0,26 0,42 0,53 0,70	0 0 0 ++	entre 0,53 et 0,70
XIX. Jourd... Myxœdème.	0,4 0,54	+ ++	entre 0,4 et 0,54
XVIII. Lef... M. Parkinson.	0,47 0,63	+ ++	inférieure à 0,47
XXI. Lamb... M. Parkinson.	0,4 0,52	0 +	entre 0,4 et 0,52
XX. Coh... Sujet normal.	0,5	+	inférieure à 0,5
XXIII. P... Sclérose en pl. Sujet normal.	0,63	+	inférieure à 0,6

Mais pour la glycémie, nous avons déterminé la dose minima juste capable d'élever la glycémie. Nous avons, en effet, constaté, aussi bien chez l'animal que chez l'homme que malgré l'accumulation de substance introduite dans le sang la glycémie ne s'élevait qu'à partir d'une certaine vitesse d'injection. Puis la glycémie s'accroît jusqu'à obtention du seuil de glycosurie (Tableau III).

Les injections continues permettent ainsi d'apprécier, non

TABLEAU III

*Seuil d'hyperglycémie
au cours des injections intraveineuses de glucose chez l'homme*

N° de l'observ. Diagnostic	Dose de glu- cose gr. par kg./heure	Glycémie en gr. ‰				
		avant injection	au cours de l'injection, au bout de			
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.
XVII. Ack...	1) 0,26	0,76	0,76	0,95	1,44	1,68
	2) 0,12	0,72	0,92	0,85		
	0,14		0,92	0,97		
	3) 0,07	0,76	0,71	0,79		
	0,1		0,76	0,85		
XXIII. Pu... Scélrose en plaques.	1) 0,20	0,85	1,02	1,05	0,82	
	0,25		1,15	1,20		
	2) 0,12	0,84	0,92	0,91		
	0,15		0,95	0,92		
	3) 0,08	0,81	0,89	0,87		
	0,09		0,87	0,85		
	4) 0,04	0,88	0,80	0,76		
	0,07		0,79	0,78		
XIX. Jourd... Myœdème.	5) 0,047	0,95	0,95	0,91		
XIX. Jourd... Myœdème.	1) 0,08	0,81	0,82	0,77	0,80	
	2) 0,13	0,80	1,30	1,07	1,20	
XXIV. Lah... Sujet normal.	1) 0,056	0,72	0,74	0,74	0,76	
	0,076		0,75	0,78		
	2) 0,08	0,76	0,74	0,71		
	3) 0,11	0,75	0,81	0,82		
	0,13		0,87	0,83		
XVIII. Lef... Parkinson.	1) 0,082	0,75	0,92	0,90	0,84	0,82
	0,165		1,00	0,97		
	2) 0,056	0,76	0,85	0,82		
	3) 0,023	0,78	0,83	0,82		
XXV. Ric... Aphasie.	1) 0,055	0,87	0,91	0,89		
	0,077		0,92	0,89		
	2) 0,077	0,88	0,92	0,94		
	0,10		0,98	0,99		

seulement les conditions d'élimination du glucose, mais aussi celles qui règlent son accumulation et son assimilation dans les tissus.

Un exemple aussi démonstratif de l'intérêt de la méthode nous est fourni par des recherches encore inédites que nous avons poursuivies avec MM. Et. CHABROL et Jean COTTET sur l'effet des *injections continues d'acide cholalique*.

La rétention des principes biliaires dans l'organisme offre des caractères bien particuliers. En 1920, MM. Et. CHABROL et Henri BÉNARD ont montré que dans tout ictère, même dans l'ictère le plus complet comme par exemple celui du cancer de la tête du pancréas, la bilirubinémie était beaucoup plus élevée que la cholalémie. En employant une technique plus précise, ces faits ont été récemment confirmés par MM. Et. CHABROL et Jean COTTET (2) ; mais un fait bien curieux restait à élucider : alors que la bile contient normalement en moyenne 1 gramme de bilirubine et 5 grammes d'acide cholalique par litre, il est surprenant au cours des obstructions cholédociennes, de constater une rétention de 8 à 10 fois plus forte pour la bilirubine que pour les sels biliaires.

Il devenait dès lors intéressant d'étudier la traversée de l'organisme par l'acide cholalique injecté artificiellement dans la veine. Cette étude, a été tentée d'abord par MM. CHABROL et MAXIMIN qui ont recherché les sels biliaires dans les urines, puis par M. Jean COTTET qui a étudié les variations de teneur sanguine en acide cholalique après une injection intraveineuse de 1 gramme de cette substance ; mais cette dernière disparaissait si vite (même chez l'animal porteur d'une ligature cholodocienne) que toute étude était rendue impossible. Il devenait donc logique d'appliquer la méthode des injections continues à la solution de ce problème.

Nous avons pratiqué ces injections continues d'une part, chez des chiens porteurs de fistules cholédociennes et urétérales et d'autre part chez des chiens dont le cholédoque

était lié et chez lesquels nous pouvions recueillir les urines par la double fistulisation de l'urètre.

Voici le protocole de deux expériences caractéristiques :

La première concerne le chien n° 661 : l'animal d'un poids de 21,5 kg. endormi au chloralose (0,10 gr. par kg.) subit à 12 heures les opérations suivantes : ligature du cystique, fistule cholédocienne, fistule urétérale bilatérale et introduction d'une canule dans l'artère fémorale pour les prises de sang. Nous prélevons un fragment de muscle et un autre de foie.

De 13 h.3 à 17 h.12 nous injectons avec notre appareil une solution d'acide cholalique à 20 ‰ dans du sérum physiologique (après alcalinisation de la solution), à la vitesse de 72 cc. à l'heure, soit 0,067 gr. par kg./heure.

Nous constatons d'une part l'accroissement de la sécrétion biliaire tandis que la sécrétion urinaire va en décroissant. Pendant l'infusion nous avons injecté une dose totale de 6 grammes, en 4 h.10, l'animal a éliminé durant ce même temps 0,069 gr. par les urines et 5,51 gr. par la bile. Malgré l'élévation considérable de la concentration d'acide cholalique dans les urines, le débit urinaire a été faible, soulignant ainsi l'électivité de l'émonctoire biliaire.

Les dosages pratiqués sur les muscles n'ont pas montré de variations sensibles : au départ 27 mgr. ‰ ; ultérieurement seulement des traces. Le foie, par contre, a fixé des sels biliaires dont la teneur passe de 77 mgr. à 150 mgr. ‰. Ce fait souligne combien le *foie fixe plus aisément l'acide cholalique* que les muscles, notion d'intérêt physiopathologique.

(1) L'acide cholalique du sang a été dosé par la méthode de CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET, celui de la bile par la méthode de CHABROL, CHARONNAT, Jean COTTET et Marcel CACHIN. Pour les tissus nous avons adopté la méthode de CHABROL, CHARONNAT et Jean COTTET : cette technique n'est pas à proprement parler une méthode de dosage mais elle permet cependant une évacuation grossière. Pour les urines nous avons pu appliquer la méthode proposée pour la bile parce que dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, les urines ne contenaient pas d'indol et renfermaient par contre une forte quantité d'acide cholalique.

Dans l'expérience n° 664, après ligature du cholédoque, nous avons injecté à un chien de 24,5 kg. en 3 h.30 une quantité de 5,04 gr. d'acide cholalique, l'animal a éliminé pendant le même temps par les urines la valeur de 261 mgr. Le concentration s'éleva fortement en même temps que le débit des urines se ralentissait pour cesser totalement à la fin de la troisième heure de l'injection. La quantité contenue dans le muscle a doublé, passant de 37 mgr. à 70 mgr. $\text{°}/_{00}$; tandis que pour le foie elle s'éleva de plus du quadruple, de 55 à 223 mgr. $\text{°}/_{00}$; comme dans l'expérience précédente on ne nota pas de modifications du taux du cholestérol sanguin. Une expérience de contrôle nous a montré que dans les mêmes conditions expérimentales, la simple ligature du cholédoque donnait une augmentation plus faible, seulement du triple.

De ces faits, il résulte qu'à l'état physiologique, l'acide cholalique passe directement du sang où il était introduit, dans la bile ; le seuil d'élimination hépatique des sels biliaires est très bas, si même il en existe un. Le rein élimine fort peu d'acide cholalique (80 à 100 fois moins que le foie) ; les tissus en fixent peu, mais le foie le fait de façon plus élective que les muscles.

Au cours de l'ictère expérimental par obstruction, l'infusion d'acide cholalique est suivie d'une très forte cholangémie ; le rein fait un effort de concentration, mais le débit hydrique tombe à zéro ; les muscles et surtout le foie se chargent en sels biliaires. L'arrêt de l'injection est suivi d'une baisse de la cholangémie qui en une heure peut diminuer de 50 % et se fixer à ce taux pendant le reste de l'expérience (3 heures) et dans le même temps, le taux hépatique du sel biliaire continue à croître.

Voilà quelques exemples qui montreront, nous l'espérons du moins, l'intérêt des injections continues en expérimentation. Elles apportent des facilités nouvelles aux recherches en même temps que la précision et la sécurité.

II. — APPLICATIONS DE LA MÉTHODE DES INJECTIONS CONTINUES A LA THÉRAPEUTIQUE

Les injections intraveineuses continues comportent de nombreuses applications en thérapeutique ; qu'il s'agisse de réhydrater ou même de nourrir artificiellement un malade ou de lui administrer des quantités importantes d'une substance médicamenteuse, elles offrent pour les raisons qui valent pour l'expérimentation, une supériorité incontestable sur les injections rapides et sur l'absorption digestive ou la résorption sous-cutanée ou intramusculaire.

A. *Injections continues de sérums artificiels.* — Les injections continues de sérum physiologique ou de sérum glucosé sont d'un usage bien classique : encore, tout au moins en France, ne les utilise-t-on que dans les cas d'urgence, pour relever la tension après une hémorragie ou pour réhydrater un diabétique en plein coma. On injecte ainsi 250 à 500 cc. de sérum isotonique chloruré sodique ou glucosé selon les cas.

La méthode a connu une extension plus grande avec l'introduction du sérum glucosé ou chloruré hypertonique en thérapeutique. Certes, habituellement, on n'injecte que quelques centimètres cubes d'une solution fortement hypertonique. Cependant certains auteurs ont insisté sur la nécessité d'injecter des quantités plus importantes, de sérum moins hypertonique. L'injection continue est alors de rigueur, et encore habituellement est-elle faite avec une certaine rapidité.

Pourtant MM. ROCH, MARTIN et SCICLOUNOFF ont insisté sur la nécessité d'une introduction assez lente (400 cc. à l'heure).

Ils ont ainsi administré du sérum glucosé hypertonique à 20 % avec un goutte-à-goutte. L'injection avait une durée

d'une heure environ. Elle était répétée tous les jours par série de 10 à 20. La diurèse ne serait pas influencée, ni le taux de l'azotémie, mais le malade éprouverait assez rapidement une amélioration de l'état général, et surtout les hypertendus verraient souvent leur pression baisser fortement, non pas au cours de l'injection, mais dans les semaines ultérieures, comme dans un cas de 26,5-14 à 15,5,-12. Les auteurs apportent une forte statistique de 1800 injections et malgré quelques incidents (frissons, poussées de fièvre) ils sont très satisfaits de cette technique. Ils ont notamment insisté sur l'intérêt particulier que présente à leurs yeux l'hypoglycémie consécutive à l'injection et qui fournirait peut-être l'explication de la baisse tensionnelle, en montrant le rôle possible de l'excitation de la sécrétion pancréatique.

Telles sont les indications habituelles en France des injections continues, sans que d'ailleurs l'attention des médecins soit vivement attirée sur l'intérêt de la méthode.

Cependant ces indications et cette durée d'injection peuvent sembler restreintes si nous en jugeons par d'importants travaux américains parus dans ces dernières années. L'injection de solution glucosée ou de liquide de RINGER a connu une vogue extraordinaire. Des noms imagés ont été proposés « Venoclysis » (HENDON), « Intravenous Drip » (HYMAN et ses collaborateurs). Bien mieux on a créé à l'hôpital Mount Sinai de New-York un service spécial de préparation et de nettoyage du matériel nécessaire aux injections intraveineuses continues. Depuis janvier 1932 jusqu'en février 1935 il fut mis à contribution 9.471 fois et récemment HYMAN et TOUROFF ont donné une statistique d'un millier de ces cas. La tendance des auteurs se fait vers une extension de plus en plus grande de la méthode.

De même ASHBY et MOORE ont apporté tout récemment une statistique de 511 cas d'enfants traités à la suite des

travaux de BRUSCH et de NESVIT par des injections continues de solutions de glucose (5 à 10 %) de lactate de sodium, de bicarbonate de soude et de chlorure de sodium. On peut également utiliser ces liquides comme véhicule de médicaments actifs, de sérum anti-infectieux.

Ces très importants travaux, rapprochés des dernières publications de l'école Allemande, nous permettent de fixer les principales indications de ces injections de glucose que nous n'avons pas utilisées nous-même, ayant eu en vue plus spécialement l'emploi de l'adrénaline dont le traitement des états de choc. D'ailleurs nous avons exposé plus haut, à propos des accidents de ces injections prolongées les raisons qui nous font considérer comme quelque peu excessives la longue durée de certaines d'entre elles. Néanmoins il nous a paru intéressant de donner ici un aperçu de la question qui mériterait une étude plus approfondie.

La méthode trouverait ses meilleures indications en *chirurgie*, mais *certaines affections médicales* en tireraient également bénéfice.

1^o Tout d'abord l'injection de sérum glucosé et salé (solution de dextrose à 5 ou 10 % dans de l'eau physiologique) est instituée dans de nombreux *cas d'urgence* où le liquide injecté agit par sa *masse*.

Ou bien il s'agit de *réhydrater un malade*, un diabétique par exemple, en état d'acidose ou un grand azotémique. Les diarrhées intenses des adultes ou des enfants, les dysentéries bacillaire ou saisonnière, les gastro-entérites des enfants ou des nourrissons (KARELITZ et SHICK), les vomissements cycliques des enfants, relèvent indiscutablement de cette thérapeutique.

Dans d'autres cas, il faut reconstituer rapidement la masse du sang après *des hémorragies* abondantes ; l'injection de la solution glucosée, à laquelle on mélange du sang citraté, représenterait une indication formelle sans qu'il y

ait lieu de craindre, grâce à la lenteur de l'injection, une reprise de l'hémorragie par augmentation du volume sanguin. Si l'hémorragie est le témoin d'une diathèse spéciale, cette technique offrirait en outre, l'avantage d'introduire du citrate dans le sang et d'en augmenter la coagulabilité. Elle sera tout particulièrement indiquée lorsqu'un malade à tendance hémorragique doit subir une opération chirurgicale.

Ou bien encore l'injection continue aura pour objet de relever la pression artérielle, soit au cours d'un état de *choc traumatique ou post-opératoire*, soit au cours d'*hypotension* consécutive à une infection. A ce propos signalons que HYMAN et ses collaborateurs ont renoncé à ajouter à leur solution de glucose de l'adrénaline en raison de son efficacité quand elle était trop diluée, ou de ses accidents brutaux lorsqu'elle était introduite rapidement en perforant le tuyau d'amener avec une aiguille.

2° Un deuxième groupe d'indications est représenté par la nécessité de *nourrir artificiellement* des malades ou des opérés, notamment pour toutes les affections gastro-intestinales, les péritonites, ou pour les vomissements incoercibles quelle qu'en soit la nature.

Cette conception thérapeutique n'est pas sans fondement expérimental. Comme l'avaient fait remarquer WOODYATT, SANSUM et WILDER dans les études que nous avons rapportées dans le chapitre précédent, un homme de 70 kg. pendant un séjour au lit, peut recevoir et utiliser 63 gr. de glucose sans glycosurie. Il reçoit donc 4 fois 63, ou 252 calories par heure, soit 6048 calories par jour. Si la quantité de calories nécessaires par jour est de 3.000 calories, le sujet recevrait donc sans inconvénient le double de ce dont il a besoin.

3° La méthode des injections continues de glucose peut également contribuer au *rétablissement d'une diurèse gravement*

compromise. Ce fait a été bien précisé sur le plan expérimental par WOODYATT, WILDER et SANSUM. En injectant de façon continue, une quantité de sucre supérieure au seuil d'élimination (0, 85 kg. par kg. / heure), le thérapeute peut, en calculant un taux convenable pour la solution glucosée à injecter, faire éliminer une quantité importante de liquides : « Nous pouvons faire passer, disent-ils, à travers le corps un courant pour chasser les poisons ».

C'est ce qui explique la belle action diurétique du lévulose administré dans les veines, en raison de la faible valeur de la tolérance limite pour ce sucre. Cette notion avait d'ailleurs frappé les premiers observateurs comme FLEIG (1907) et KAUSCH (1911).

En 1914, ENRIQUEZ rapportait les résultats de 50 cas d'injection en une heure de 250 à 350 cc. d'une solution hypertonique de 30 % de glucose : les résultats étaient favorables pour l'oligurie des néphrites et des maladies du cœur.

Depuis, l'effet diurétique des solutions hypertoniques est bien connu. Mais il convenait de souligner l'intérêt de savoir exactement quelle dose de glucose par heure et par kg. en solution hypertonique à 18 ou 20 % est nécessaire pour déterminer une forte diurèse. Seule une technique correcte peut donner la précision désirable.

Les injections continues de dextrose sont considérées comme un excellent diurétique par Hyman et ses collaborateurs, notamment chez les *brûlés* et les *opérés de l'abdomen*, des organes génito-urinaires. Également les *néphrites* aiguës ou chroniques avec azotémie tirent bénéfice de cette thérapeutique qui est suivie parfois d'un abaissement important du taux de l'urée.

4° Dérivant, semble-t-il de cette dernière propriété, une autre indication serait fournie par les *infections* et les *intoxications* en particulier celles qui touchent le foie (ictères infectieux) ou qui s'accompagnent de vomissements importants et de deshydratation (coloquinte, champignons, ar-

senic). L'intoxication barbiturique serait très améliorée par les injections de dextrose.

5° Un autre intérêt des injections de glucose hypertonique est manifeste en *chirurgie nerveuse* puisqu'elles contribuent à abaisser la tension intracrânienne.

6° Enfin toutes ces indications seront au premier plan lorsqu'il s'agira des *soins pré et post-opératoires* et les auteurs insistent tout particulièrement sur les avantages de la méthode dans tous les cas chirurgicaux, surtout en chirurgie abdominale, (dilatation aiguë d'estomac, iléus) hépatique, génito-urinaire, thoracique ou thyroïdienne.

B. — *Les transfusions de sang sous forme d'injections continues.* — Les mêmes auteurs ont préconisé *l'emploi des injections continues dans la pratique des transfusions sanguines*. Il leur paraît plus logique et moins dangereux d'administrer soit de façon indépendante, soit dans la solution de dextrose du sang citraté, à la dose de 500 à 600 cc.

Récemment des auteurs anglais. A. C. MARIOTT et A. KEKWICK ont décrit une technique qui utilise le système du goutte à goutte. Le sang est citraté, versé dans un récipient et brassé de façon continue par un courant d'oxygène filtré de façon à éviter la sédimentation des globules. Après isolement d'une veine et introduction de la canule, on fait passer d'abord du sérum physiologique, puis le sang que l'on peut ainsi injecter en quantité énorme (5 litres, 5 en 51 heures dans un cas).

C. — *Injections continues de médicaments.* — De nombreux médicaments ont été injectés de façon continue, digitaline, morphine, sels de calcium et de magnésium (HENDON) hypnotique soluble, paraldehyde, caféïne (HYMAN, HIRSCHFELD) adrénaline. Nous n'insisterons pas autrement sur ces injections sur lesquelles les auteurs ne nous ont pas donné de précisions suffisantes. Ils ont injecté également avec succès de

l'insuline de solution glucosée dans le coma diabétique. Plus intéressant est le cas des arsénobenzènes. Depuis l'introduction de ce corps en thérapeutique, MILIAN, GOUGEROT et d'autres ont insisté sur la nécessité d'introduire lentement les solutions diluées d'arsénobenzol, seule manière, estimaient-ils, d'éviter des accidents brutaux, voire la mort subite ? Mais en fait l'injection ne durait guère plus de quelques minutes.

Tout récemment CHARGIN, LEIFER et Th. HYMAN ont traité vingt-cinq hommes atteints de syphilis primaire ou secondaire par des injections prolongées d'une quinzaine d'heures. Ces malades ont ainsi reçu pendant cinq jours en moyenne quatre grammes d'arsénobenzol. A vrai dire on ne peut pas sans incident, puisqu'il survint parfois une fièvre élevée, mais les résultats seraient très encourageants puisque dans la presque totalité des cas la réaction de Wassermann resta négative pendant trois mois. Cette technique donnerait ainsi l'espoir de réaliser la grande idée d'EHRlich de la « *therapia sterilisans magna* ».

1). — *Injectons continues de sérums anti-injectieux ou anti-toxiques.* — Depuis longtemps, on a préconisé l'emploi des injections continues de sérums spécifiques, notamment pour le sérum antipneumococcique dont les Américains font un grand usage.

En France MM. RAVAUT et BOULIN ont conseillé d'administrer le sérum antigonococcique préparé par l'institut Pasteur en goutte à goutte, sous une surveillance très attentive pour le traitement des arthrites gonococciques. Nous avons nous-même avec notre Collègue M. BONS pratiqué à plusieurs reprises de telles injections, mais nous avons pu ainsi constater que la technique du goutte à goutte ne donnait pas une sécurité suffisante.

Au cours d'essais d'un nouveau sérum contre la maladie de Nicolas-Favre, préparé par M. LEVADITI, nous avons utilisé avec notre maître, P. RAVAUT, la même technique et nos

observations résumées ont été publiées dans la thèse de E. P. FARINAS (Paris 1934).

Les résultats ont été inégaux. Mais nous avons eu à deux reprises un choc violent qui nous paraît en partie imputable à la trop grande rapidité de l'écoulement. Nous n'avons pas eu depuis l'occasion d'utiliser notre nouvelle instrumentation. Mais nous avons l'impression que l'administration intraveineuse des sérums en tirera le plus grand bénéfice.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES SUR L'ADRÉNALINE ADMINISTRÉE EN INJECTIONS INTRAVASCULAIRES CONTINUES

Étude expérimentale. — Applications thérapeutiques.

Nous venons de donner un aperçu d'ensemble des différents aspects que nous offre la méthode des injections intravasculaires continues.

Les études que nous avons poursuivies soit au laboratoire de Pathologie générale de la Faculté de Médecine, soit à l'Hôtel-Dieu ou dans divers services hospitaliers, ont plus particulièrement porté sur l'application de cette méthode à l'emploi de l'adrénaline. C'est le résultat de nos recherches rapprochées de celles de nos prédécesseurs que nous allons maintenant exposer dans cette seconde partie.

CHAPITRE PREMIER

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ADRÉNALINE ADMINISTRÉE EN INJECTIONS INTRAVASCULAIRES CONTINUES.

Nous ne reviendrons pas ici sur la technique générale que nous avons suivie et que nous avons décrite dans la première partie de ce travail. Il convient seulement d'apporter quelques précisions sur l'application que nous en avons faite à l'adrénaline (1).

1. Nos recherches reposent sur l'étude de près de 130 chiens. Nous avons choisi cet animal en raison de sa sensibilité assez grande pour l'adrénaline. Tous ont été anesthésiés au *choralose* (0, 10 gr. par kg. de poids), exceptionnellement au numal que nous avons employé dans deux cas pour suivre la courbe de la tension artérielle.

L'*anesthésie* nous a paru nécessaire. Elle était d'une part indispensable pour les interventions douloureuses comportant une laparotomie ; dans d'autres cas comportant un traumatisme opératoire minime, nous aurions pu nous contenter de l'anesthésie locale. Nous l'avons cependant écartée, car

(1) L'adrénaline que nous avons employée, provenait d'une solution pharmaceutique, la solution mère qui nous a servi à préparer nos dilutions, était la solution classique au millième du Codex.

des expériences sur des chiens non anesthésiés nous ont montré que dans ces conditions la glycémie ne conservait pas une valeur suffisamment constante pour permettre d'apprécier le seuil de l'action de l'adrénaline sur le taux du sucre sanguin. Ce fait est d'ailleurs bien connu (« Fesselungsdiabetes » des auteurs allemands).

La pression artérielle a été enregistrée sur un cylindre de CAMUS et la canule introduite dans l'artère fémorale. On veillait à éviter avec soin le refroidissement de l'animal.

Les prises de sang ont toujours été faites à distance du lieu d'injection, dans une artère, ou le plus souvent dans une veine ; dans ce dernier cas, la veine était ponctionnée à travers les téguments.

Quelques techniques spéciales ont été utilisées pour certaines recherches.

L'étude de la sécrétion biliaire a été réalisée à l'aide d'une fistule cholédocienne temporaire. Celle-ci a été réalisée selon la technique mise au point par MM. CHABROL et MAXIMIN : une canule en verre est introduite dans le cholédoque au moment de son entrée dans le pancréas, après ligature antérieure du canal cystique pour exclure la vésicule.

Nous avons suivi les variations de la sécrétion urinaire grâce à une double fistule urétérale pratiquée selon la technique qu'ont décrite MM. Et. CHABROL et J. COTTET.

Les doses d'adrénaline que nous avons injectées ont été très variables, mais à chaque fois, sauf pour quelques rares expériences, la vitesse a été constante.

2. Nos recherches sur l'homme ont comporté la mise en observation de 23 sujets sains ou malades, suivant les cas. Les uns ont reçu pendant une durée de 1 à 2 heures une même dose d'adrénaline ; chez les autres, nous avons injecté, de manière continue, des doses progressivement croissantes jusqu'à obtention d'une réponse hypertensive, en partant d'une dose en général inférieure au seuil hyperglycémiant chez l'homme normal. Aussi pour ces malades ne donnerons-

nous pas dans les tableaux la dose exprimée en mgr. par kg. /heure. Nous ne ferons figurer que la dose globale intéressante par ailleurs en ce qu'elle permet une comparaison avec les injections sous-cutanées ou intramusculaires.

Mais cette manière de procéder nous a amenés à varier de façon considérable le taux de nos solutions ; nous le calculions en tenant compte à la fois de la dose en mgr. par kg. et par heure, que nous désirions faire en premier, et de la plus faible vitesse de notre appareil. Au besoin même, en cours de route, nous changions le titre de notre solution pour la concentrer, de façon à ne pas injecter, au moment des fortes doses, de trop grandes quantités de liquide.

Ainsi pour l'observation XVII nous voulions injecter au début la dose de 5 millièmes de mgr. par kg. et par heure, à un homme de 57 kg., et la plus faible vitesse de laquelle nous pouvions partir était de 30 cc. à l'heure : nous avons donc préparé une solution d'un mgr. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique, soit une solution au 1 /100.000.

4. Tous nos animaux ainsi que les sujets soumis aux injections continues, étaient à jeun depuis la veille au soir.

5. Enfin, voici les techniques que nous avons utilisées pour nos dosages.

Le *sucré sanguin* a été dosé par la technique de MM. BAUDOUIN et LEWIN.

Le *calcium du sang* a été titré par la technique des mêmes auteurs.

Le taux du *cholestérol sanguin* a été mesuré par la méthode de M. GRIGAUT.

La *bilirubine du sang* a été dosée par la diazo-réaction limite de MM. CHABROL, CHARONNAT et BUSSON.

Les *sels biliaires* ont été dosés dans le sang par la technique de MM. CHABROL, CHARONNAT et J. COTTET, qui utilise la réaction phospho-vanilique.

L'*urée sanguine* a été dosée par l'hypo-bromite.

Les *albumines* ont été titrées par réfractométrie.

Les *corps cétoniques* ont été dosés par la méthode de SHAFER et MARIOTT.

La *résistance globulaire* a été mesurée avec le procédé des hématies déplasmatisées.

I

Action sur la pression artérielle des injections intravasculaires continues d'adrénaline

L'action hypertensive de l'adrénaline est bien connue depuis les travaux de OLIVER et SCHAEFFER, de CYBULSKI et SYMONOWICZ (1895) de LANGLOIS, de CARNOT et JOSSE-RAND.

Depuis, le mécanisme de cette hypertension et les phénomènes qui l'accompagnent ont fait l'objet des importants travaux de TOURNADE et CHABROL qui utilisent l'anastomose surrénalo-jugulaire, et des belles recherches de HEYMANS et de ses collaborateurs sur le sinus carotidien.

L'existence d'une hypotension d'origine adrénalinique fut mise en discussion par les travaux de BARDIER et FRANKEL (1899) de MOORE et PURINGTON (1900), de ELLIOTH (1905), de HOSKINS et M. CLURE et surtout de CANNON et LYMAN en 1913.

Parmi les nombreux auteurs qui ont contribué à l'étude de l'action cardio-tensionnelle de l'adrénaline, certains ont eu l'idée de recourir à la méthode des injections lentes et continues. Entre autres, les travaux de KRETSCHMER, de TRENDELENBURG, de PLUMIER-CLERMONT et L. GAROT, de DRAGSTEDT, de C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHWALD, ont ainsi apporté quelques précisions dans des sujets controversés. Nous exposerons les principales de ces recherches à propos des différentes parties de cette étude en même temps que nous donnerons le détail des recherches que nous

avons entreprises avec MM. A. BAUDOUIN, Henri BÉNARD, et J. LEWIN.

Ce chapitre se subdivise en deux parties consacrées l'une à l'effet hypertenseur et l'autre aux hypotensions que l'on peut observer au cours des injections continues.

A. — Effet hypertenseur de l'adrénaline

I. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES SUR L'ANIMAL

Depuis les travaux de CARNOT et JOSSERAND, en 1903, il est bien connu que l'adrénaline a des effets différents sur la pression selon la voie de pénétration dans l'économie. Nous étudierons donc successivement les résultats des injections dans les veines périphériques (veine pédieuse ou veine saphène externe), dans les artères périphériques (artère fémorale) et dans les branches d'origine de la veine porte (veine mésentérique supérieure).

1^o INJECTION CONTINUE DANS LES VEINES PÉRIPHÉRIQUES (veine pédieuse ou veine saphène externe)

Quelques travaux importants ont mis en lumière des faits essentiels que nous avons retrouvés et tenté de préciser : la production d'une hypertension durable et la possibilité de faire varier cette réponse suivant la dose introduite ou suivant le terrain humoral.

A. — PRODUCTION D'UNE HYPERTENSION DURABLE

Ce fait a été constaté par tous les auteurs qui ont abordé le sujet grâce à la méthode des injections lentes, à condition évidemment d'employer des doses suffisantes.

KRETSCHMER s'est servi pour cette étude de lapins anes-

thésisés à l'uréthane, et il a employé un ingénieux dispositif pour maintenir un débit constant de son injection (1).

Dans ces conditions l'hypertension persiste pendant toute la durée de l'injection (maximum de trois heures dans ces expériences) et elle reste à un taux constant pour une vitesse d'injection donnée. L'arrêt de l'injection est suivi d'une hypotension qui ramène la pression à la valeur normale.

Les mêmes faits ont été décrits par TRENDELENBURG et par PLUMIER-CLERMONT et L. GARROT qui ont opéré sur des chiens. Ces derniers ont noté, outre l'hypertension permanente, l'absence de toute accoutumance : la répétition des mêmes doses donne les mêmes résultats.

Cependant un certain nombre de points restait à préciser.

Nous avons repris cette étude sur dix-neuf animaux que nous avons soumis à des injections d'adrénaline prolongées pendant 1 heure ou plus.

Quelle que soit la dose, la *courbe* que l'on obtient avec une dose efficace, *est à peu près toujours de même type*. Nous en donnons un exemple caractéristique, l'expérience n° 18 avec le graphique correspondant (fig. 2).

Cet animal de 32 kg. a été anesthésié au numal. Il a été soumis à l'injection continue d'une solution de 8,5 mgr. d'adrénaline dans 250 cc. de sérum physiologique. La vitesse d'injection était de 90 cc. à l'heure. La dose injectée était donc de 0,096 mgr. par kg. /heure. L'injection a duré

(1) L'appareil se compose de deux récipients, l'un renferme la solution à injecter (de l'adrénaline dans le cas particulier) et communique par un tuyau de caoutchouc avec un deuxième vase de plus grande capacité. Celui-ci ne renferme que de l'air dont la pression est mesurée par un manomètre à mercure. Par le moyen d'une pompe on peut mettre l'air à une pression déterminée et constante.

Une canule capillaire qui communique avec le récipient d'adrénaline est fixée dans la veine de l'animal. Un étalonnage permet de déduire de la pression la vitesse d'injection : citons à titre d'exemple, ce tableau :

25 mm.	: 1 cc. à la minute
50 mm.	: 2 cc. à la minute
100 mm.	: 3 cc. 3 à la minute.



FIG. 2. — Expérience n° 18. De haut en bas, tracés de la respiration, de la pression artérielle, du O de pression et du temps (en demi-minutes). La première flèche marque le commencement de l'injection, et la deuxième la fin de l'infusion continue. En A, interruption du graphique pendant 20 minutes. En B, interruption du tracé pendant 30 minutes.

1 h. 25. Après un arrêt de 18 minutes elle a été reprise à la même dose de 18 h. 55 à 19 h. 5. Elle a donné la même réponse.

Très rapidement, 30 à 60 secondes en moyenne, après le début de l'injection, on observe les effets habituels : la pression s'élève en même temps que le cœur se ralentit.

La valeur la plus forte de la maxima est atteinte presque d'emblée (1). La minima ne subit qu'une élévation très modérée.

Il en résulte un écart considérable entre la maxima et la minima.

Sur la plupart de nos animaux, malgré la régularité de notre injection, un régime permanent de l'état cardio-tensionnel ne s'établit qu'au bout de quelques minutes.

Ou bien maxima et minima subissent un fléchissement parallèle sans modifications notables de la fréquence cardiaque. Tout se passe comme s'il existait une diminution compensatrice de la sécrétion d'adrénaline par la surrénale, diminution qui n'est opérante qu'avec un certain retardement.

Ou bien la maxima s'abaisse tandis que la minima se relève pour aboutir à une valeur fixe de la pression différentielle. Ce dernier phénomène est en rapport avec une diminution de la bradycardie.

Au bout de quelques minutes (1 à 3 minutes), une longue période de régime permanent s'établit, sans phénomène apparent de fatigue ou d'épuisement pendant toute la durée de l'injection (1 à 2 heures). Sur quelques animaux cependant, sans rien modifier dans les conditions de l'expérience, la pression artérielle subit un léger fléchissement tardif, et nous pensons qu'il s'agit là d'un phénomène anormal lié pour une part au refroidissement qu'il n'est pas toujours possible d'éviter.

(1) Nous laissons de côté provisoirement la déflexion hypotensive qui interrompt parfois la montée de la tension (voir plus loin Hypotension adrénalinique).

Dès qu'on supprime l'injection, la pression s'abaisse progressivement, mais rapidement, et descend nettement au-dessous du chiffre de départ. Cette hypotension secondaire s'explique vraisemblablement par le retard que met la surrénale à récupérer sa sécrétion adrénalinique initiale. Elle semble d'autant plus marquée que la dose injectée était plus forte (1).

Deux points particuliers de la courbe ont fait l'objet de remarques importantes.

La durée qui s'écoule entre l'arrêt de l'injection et le début de la chute hypotensive, que KRETSCHMER appelle « *temps de latence* », serait constante et égale à 10 secondes. Ce chiffre nous paraît un peu strict, mais il représente bien la moyenne que nous avons notée dans nos expériences.

En outre, pour le même auteur, la durée de la chute tensionnelle consécutive à l'arrêt, serait proportionnelle à la quantité d'adrénaline injectée. Certes, nos chiffres les plus forts ont été observés sous l'influence de doses très fortes, mais avec bien des exceptions. Ainsi ce temps est égal à 68 secondes pour une dose de 0,08 mgr. par kg. / heure chez le chien 33, tandis que la forte dose de 0,44 mg. par kg. / heure du chien 6 donne une action de durée plus brève : 39 secondes.

L'intérêt de cette hypertension durable est certes assez grand : KRETSCHMER y voit une image de l'hypertension pathologique.

Bornons-nous à soulever ce problème, tout en rappelant que dans un travail récent MM. MAY et KAPLAN ont insisté sur les caractères qui distingueraient selon eux, certaines hypertensions paroxystiques de la poussée hypertensive que détermine l'injection intramusculaire.

(1) Les graphiques obtenus par TOURNADE et CHABROL après anastomose surrénalo-jugulaire ont une allure générale très voisine de ceux que donnent les injections continues.

B. VARIATIONS DE LA PRESSION EN FONCTION DE LA DOSE

Divers auteurs ont observé les variations de la réponse hypertensive en fonction de la vitesse.

KRETSCHMER le premier, en 1907 a montré que pour un même animal la pression s'accroissait avec la vitesse de l'injection, mais seulement jusqu'à une certaine limite.

TRENDELENBURG, ultérieurement, tout en suivant la gradation des réponses tensionnelles suivant la dose, s'est au contraire attaché à préciser la dose la plus faible qui fût encore susceptible de déclencher une hypertension. DRAGSTEDT (1928), C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHWALD ont par la suite repris la question.

Dans nos expériences nous n'avons pas en général fait varier la vitesse au cours de l'injection comme l'avaient fait PLUMIER-CLERMONT et L. GAROTEN 1926, — sauf pour la recherche du seuil. Nos recherches ont porté sur 25 chiens. Elles ont concerné l'étude du seuil hypertensif, les variations en fonctions de la dose. L'étude du plafond hypertensif n'avait pas pour nous le même intérêt théorique qu'il présentait pour KRETSCHMER. Envisageons successivement ces différents points.

1. Pour la recherche du SEUIL D'ACTION nous avons procédé de deux manières : un premier lot de chiens a reçu une dose constante pendant un temps prolongé de 1 demi-heure à 1 heure : ces expériences nous ont montré qu'une dose inactive dans les premières minutes d'injections ne le devenait pas secondairement. Six chiens ont été ainsi étudiés.

Ultérieurement nous avons procédé en commençant par l'injection d'une faible dose et en augmentant progressivement sa valeur jusqu'à l'apparition d'une élévation légère de la pression. Nous avons même toujours dépassé cette dose pour être bien sûrs de la valeur de cette élévation.

Nos recherches ne nous permettent pas de fixer avec une grande précision la valeur de ce seuil en raison des grandes différences individuelles d'un animal à l'autre. Elles sont résumées dans le tableau IV.

TABLEAU IV
Seuil d'action sur la pression artérielle

N° du chien	Doses en mgr. par kg./heure	Résultats	Seuil en mgr. par kg./h.
10	0,064	Inefficace sur la pression.	supérieur à 0,064
25	0,051	Très légère montée : 0,5 cm. Hg. mais forte hypotension apr. arrêt	autour de 0,051
26	0,047	Légère hypertension : 1 cm. Hg.	inférieur à 0,047
35	0,04	Inefficace.	supérieur à 0,04
24	0,04	Hypertension nette : 2,5 cm. Hg.	inférieur à 0,04
37	0,035	Hypertension nette : 3,5 cm. Hg.	supérieur à 0,035
112	1) 0,02 1) 0,042 3) 0,05	Inefficace. Hypertension : 0,5 cm. Hg. Hypertension : 1 cm. Hg.	entre 0,04 et 0,02
115	1) 0,018 2) 0,021	Inefficace. Hypertension : 1 cm. Hg.	entre 0,021 et 0,018
116	1) 0,018 2) 0,024	Ebauche d'élévation de la Pr. Art. Hypertension : 1 cm. Hg.	entre 0,024 et 0,018
117	1) 0,013 à 0,05 2) 0,06	Inefficaces. Elévation de 1 cm. de Hg.	entre 0,05 et 0,06
118	1) 0,0125 2) 0,021 3) 0,024 4) 0,036	Ebauche de montée. Ebauche de montée. Hypertension très légère. Hypertension nette : 1 cm. Hg.	entre 0,024 et 0,021
114	1) 0,05 2) 0,07 3) 0,08 4) 0,11	Inefficace. Inefficace. Hypertension : 0,5 cm. Hg. Hypertension : 1 cm. Hg.	entre 0,08 et 0,07

De sa lecture il nous semble qu'on peut fixer entre 0,02

et 0,04 mg, par kg. / heure la valeur de la dose limite efficace. Mais avec des exceptions paradoxales (chien 10 par exemple). Mais soulignons tout de suite que dans tous ces cas la pression s'élève un temps plus ou moins court et que l'on n'observe pas ultérieurement, malgré la prolongation de l'injection d'hypertension durable comme avec les fortes doses. Cependant comme pour celles-ci, l'arrêt de l'injection est suivi d'hypotension plus ou moins marquée. Nos chiffres sont pratiquement en accord avec ceux de TRENDELENBURG (0,03) et DRAGSTEDT (0,012 à 0,024) qui a opéré sur des chiens non endormis. C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHWALD donnent les chiffres de 0,08 mgr. par kg. / heure chez le lapin.

2. *Au-dessus du seuil*, la pression va monter en FONCTION DE LA DOSE.

Nous avons étudié l'action de doses très variables allant de 0,06 à 0,6 mgr. par kg. / heure, en groupant nos animaux en trois lots dont voici les protocoles résumés.

1° *Doses faibles entre 0,035 et 0,51 mgr. par kg. / heure.*

Chien 37 : Poids 15 kg. Dose 0,035 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Px. : 20	Pr. Mn. : 16	Pr. Moy (1). : 18
— pendant l'injection :			
au bout de 45 s.	» 24	» 19	» 21,5

Chien 24 : Poids 23 kg. Dose 0,04 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 15	Pr. Mn. : 10	Pr. Moy. : 12,5
— pendant l'injection :			
au bout de 21 s. :	» 11,8	» 10,2	» 11
au bout de 45 s. :	» 18	» 12	» 15
au bout de 5 m. :	» 17	» 10	» 13,5

Chien 26 : Poids 19 kg. Dose 0,047 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 18	Pr. Mn. : 15	Pr. Moy. : 16,5
— pendant l'injection :	» 18	» 15	» 16,5

(1) La pression moyenne représente la moyenne arithmétique de la valeur des pressions Mx et Mn.

Chien 25 : Poids 21 kg. Dose 0,051 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 15,4	Pr. Mn. : 12,2	Pr. Moy. : 13,8
— pendant l'injection :	» 15,4	» 12,2	» 13,8
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 10 s.	Pr. Mx. : 12	Pr. Mn. : 6	Pr. Moy. : 9
au bout de 45 s.	» 11	» 7	

2^o Doses moyennes entre 0,06 et 0,15 mg. par kg. / heure.

Chien 15 : Poids 19 kg. Dose 0,06 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 22	Pr. Mn. : 15	Pr. Moy. : 18,5
— pendant l'injection :			
au bout de 18 s. :	» 18	» 11,6	» 14,8
au bout de 27 s. :	» 26	» 17	» 20,5
au bout de 30 s. :	» 19	» 15	» 11,6
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 10 s. :			
au bout de 48 s. :	» 14	» 11,6	» 12,8

Chien 33 : poids 22 kg. Dose, 0,08 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 13,6	Pr. Mn. : 11,8	Pr. Moy. : 12,7
— pendant l'injection :			
au bout de 23 s. :	» 10,4	» 10	» 10,2
au bout de 1 m. 20 s. :	» 17	» 15	» 16
au bout de 8 m. :	» 14,8	» 12,6	» 13,7
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 14 s.			
au bout de 68 s. :	» 13,4	» 12	» 12,7

Chien 35 : poids 25 kg.

a) Première vitesse : 0,04 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection ;	Pr. Mx. : 14	Pr. Mn. : 13	Pr. Moy. : 12
— pendant l'injection :			
au bout de 15 m. :	» 14	» 13	» 12

2^e vitesse : 0,08 mg. par kg. / heure.

— pendant l'injection :			
au bout de 17 s. :	Pr. Mx. : 12,6	Pr. Mn. : 11,14	Pr. Moy. : 12
au bout de 1 m. :	» 18	» 16	

Chien 18 : Poids 32 kg. Dose 0,096 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 13	Pr. Mn. : 11	Pr. Moy. : 12
— pendant l'injection :			
au bout de 22 s. :	» 11	» 9	» 10
au bout de 1 m. 15 s. :	» 18,6	» 16	» 17,3
au bout de 15 m. :	» 16	» 13,8	» 14,9
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 15 s.			
au bout de 1 m. 45 s. :	» 10	» 8	» 9

Chien 16 : Poids 14 kg. Dose 0 10 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 15,8	Pr. Mn. : 12,6	Pr. Moy. : 14,2
— pendant l'injection :			
au bout de 20 s. :	» 13	» 11	» 12
au bout de 50 s. :	» 22	» 13	» 17,5
au bout de 2 m. 30 s. :	» 18	» 14	» 16
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 10 s.			
au bout de 30 s. :	» 12	» 10	» 11

Chien 32 : Poids 28 kg. Dose 0,13 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 17,4	Pr. Mn. : 14,4	Pr. Moy. : 15,9
— pendant l'injection :			
au bout de 20 s. :	» 23,2	» 14	» 18,6
au bout de 5 m. :	» 19	» 12	» 15,5
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 8 s.			

Chien 10 : Poids 14 kg.

Première vitesse : Dose 0,065 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 18	Pr. Mn. : 14	Pr. Moy. : 16
— pendant l'injection :			
au bout de 1 m. 15 s. :	» 20	» 14	» 17

2^e vitesse : 0,13 mg. par kg. / heure.

— pendant l'injection :			
au bout de 1 m. 30 s. :	Pr. Mx. : 21	Pr. Mn. : 13	Pr. Moy. : 17
au bout de 2 m. 30 s. :	» 18	» 16	» 17
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 12 s.			
au bout de 30 s. :	Pr. Mx. : 13,4	» 11,5	» 12,4

Chien 19 : Poids 11 kg. Dose 0,15 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 18	Pr. Mn. : 16,8	Pr. Moy. : 17,4
— pendant l'injection :			
au bout de 12 s. :	» 16	» 15,2	» 15,6
au bout de 36 s. :	» 26	» 19	» 22,5
au bout de 2 m. 18 s. :	» 24	» 19	» 21,5
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 8 s.			
au bout de 30 s. :	» 8	» 7,5	» 7,75

Chien 4 : poids 16 kg. Dose 0,15 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 16	Pr. Mn. : 14,2	Pr. Moy. : 15,1
— pendant l'injection :			
au bout de 1 m. :	» 24	» 16	» 20
au bout de 5 m. :	» 21	» 15,6	» 18,3

3e) Doses fortes entre 0,42 et 0,6 mg. par kg. / heure.

Chien 7 : Poids 20 kg. Dose 0,42 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 13	Pr. Mn. : 10,2	Pr. Moy. : 11,6
— pendant l'injection :			
au bout de 45 s. :	» 20,6	» 13,4	» 17
au bout de 30 s. :	» 20	» 13	» 16,5
au bout de 5 m. :	» 18	» 12	» 15

Chien 6 : poids 20 kg. 500. Dose 0,44 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 18	Pr. Mn. : 15	Pr. Moy. : 16,5
— pendant l'injection :			
au bout de 12 s. :	» 16,6	» 14,4	» 15,5
au bout de 43 s. :	» 23,4	» 16	» 19,6
au bout de 5 m. :	» 22	» 15	» 18,5
— après l'arrêt de l'injection :			à
temps de latence : 10 s.			
au bout de 39 s. :	» 12	» 10	» 11
Réinjection.			

Chien 20 : poids 20 kg. Dose 0,45 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 14,6	Pr. Mn. : 13,4	Pr. Moy. : 14
— pendant l'injection :			
au bout de 36 s. :	» 28	» 17	» 22
au bout de 5 m. :	» 24	» 15	» 19,5
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 15 s.			
au bout de 1 m. 24 s.	» 6	» 4,5	» 5,25

Chien 8 : poids 20 kg. Dose, 0,48 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 18	Pr. Mn. : 17	Pr. Moy. : 17,5
— pendant l'injection :			
au bout de 18 s. :	» 17	» 15	» 16
au bout de 27 s. :	» 24,4	» 20	» 22,2
au bout de 5 m. :	» 24	» 19	» 21,5
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence 15 s.			
au bout de 1 m. 20 s. :	» 14	» 11	» 12,5

Chien 22 : poids 19 kg. Dose 0,51 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 20	Pr. Mn. : 16	Pr. Moy. : 18
— pendant l'injection :			
au bout de 24 s. :	» 32	» 18	» 25
au bout de 8 m. :	» 30	» 16	» 23
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 15 s.			
au bout de 3 m. 21 s. :	» 11	» 9	» 10

Chien 23 : poids 19 kg. Dose 0,57 mg. par kg. / heure.

— avant l'injection :	Pr. Mx. : 12,4	Pr. Mn. : 11	Pr. Moy. : 11,7
— pendant l'injection :			
au bout de 24 s. :	» 23	» 14	» 18,5
— après l'arrêt de l'injection :			
temps de latence : 20 s.			
au bout de 75 s. :	» 12,4	» 8,6	» 10,5

En résumé, au-dessus de 0,05 mg. par kg. / heure l'hypertension et la bradycardie sont manifestes. Les phénomènes s'accusent avec la dose mais sans proportionnalité évidente avec les quantités d'adrénaline injectée. Avec des doses de 0,06 mg. par kg. / heure la pression moyenne s'élève de 1 à 3 cm. de hg.

Pour des doses fortes comprises entre 0,4 et 0,6 mg. par kg. et par heure l'élévation de la tension se stabilise d'ordinaire autour de 6 à 8 cm de Hg pour la maxima, de 3 à 4 pour la minima ; la pression différentielle a une valeur moyenne de 5 à 6 cm. dans un cas elle était de 14 cm. de Hg. (Chien 22). La pression moyenne est accrue de 5 à 6 cm de Hg sur la valeur initiale.

Ces faits sont en accord avec les constatations de PLUMIER-CLERMONT et L. GAROT qui ont comparé, en faisant varier la vitesse chez un même chien, les effets des injections continues à l'action de l'adrénaline administrée sous la peau ou dans les muscles.

Les auteurs estiment que les doses moyennes donnent des effets analogues à ceux des injections intramusculaires (hypertension légère, bradycardie modérée, renforcement des contractions cardiaques). Les doses plus faibles ont une activité très comparables à celle des injections sous-cutanées (peu d'action sur la pression, ralentissement cardiaque, exagération des courbes respiratoires).

3. Nous avons dit plus haut que KRETSCHMER s'était efforcé de préciser la limite au-dessus de laquelle la pression artérielle ne subit plus d'accroissement. La valeur de ce PLAFOND DE L'HYPERTENSION ADRÉNALINIQUE serait égale à

75 % ou 100 % de la valeur initiale. Elle serait obtenue par la vitesse de 0,02 mg. par minute pour un lapin de 18 kg. (soit 0,6 mg. par kg. / heure). Nous n'avons pas cherché à préciser ce point qui n'offrait pas pour nous le même intérêt théorique que pour KRETSCHMER.

C. VARIATIONS DE LA RÉPONSE HYPERTENSIVE EN FONCTION DU TERRAIN HUMORAL

Il est classique d'estimer que l'adrénaline perd son activité en milieu alcalin. Aussi KRETSCHMER eut-il l'idée d'acidifier le sang pour étudier les variations d'action de l'adrénaline. Dans ce dessein il se servit de la durée de la chute tensionnelle comme test de la conservation de l'adrénaline dans le sang.

Un lapin de 2,3 kg. reçut de l'adrénaline en solution à 1 / 100.000 à une certaine vitesse pendant 5 minutes. On arrêta l'injection et on mesura le temps de retour à la normale. Ensuite, on injecta une solution de HCl à 1/100.000 dans la veine jugulaire à la vitesse de 1 cc. à la minute. On ne constata pas de modification de la pression. Après injection de 20 cc. environ, on réinjecta de l'adrénaline comme précédemment et on détermina de nouveau le temps de retour à la normale. On constata alors que le temps de retour avait augmenté de façon considérable surtout pour les grandes vitesses. L'autopsie de l'animal ne révéla rien de spécial. D'où l'auteur conclut que la diminution de l'alcalinité du sang freine la destruction de l'adrénaline dans les tissus et dans le sang.

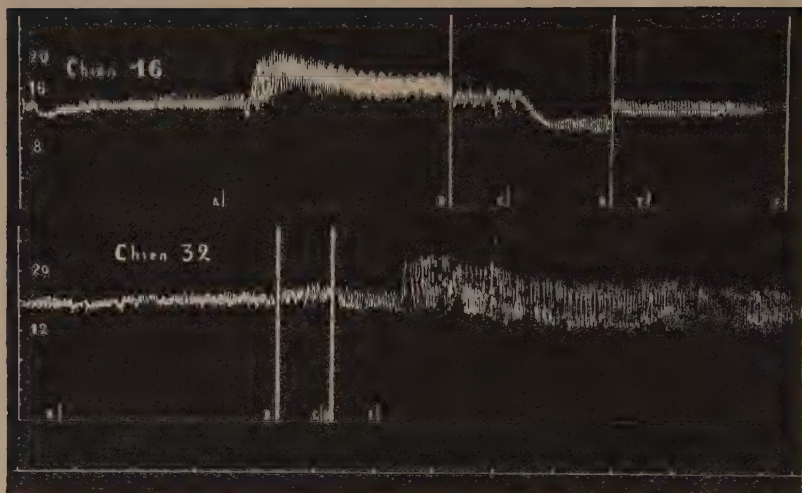


FIG. 3. — Expériences n° 16 et 32.

Chien 16. — 12 kgr. *En haut*, tracé pression artérielle fémorale. *En bas*, ligne du O de pression : *En A* commencement de l'injection intraveineuse périphérique à 16 h. 47 à la dose de 0 mg. 12 par kg/heure. *En B* arrêt du graphique pendant 25 minutes. *En C* arrêt de l'injection intraveineuse à 17 h. 14. *En D* arrêt du graphique pendant 4 minutes. *En E* injection à 17 h. 20 dans l'artère fémorale à la même vitesse que précédemment. *En F* arrêt du graphique à 17 h. 22 pendant 52 minutes.

Chien 32. — 28 kgr. *En haut* pression artérielle fémorale. *En bas* ligne du O de pression : *En A*, commencement de l'injection intraveineuse mésentérique à 18 h. 21, à la dose de 13 milligrammes par kg/heure.

En B, arrêt du graphique pendant 7 minutes. *En C*, arrêt de l'injection intraveineuse mésentérique, 18 h. 41. *En D*, arrêt du graphique pendant 25 minutes. *En E* commencement de l'injection intraveineuse périphérique à 19 h. 4 à la dose de 0 mgr. 064 par kg./heure (même solution, mais vitesse réduite de moitié : 60 cc. à l'heure). *En F* arrêt de l'injection à 19 h. 8.

La ligne inférieure est celle du temps mesuré en demi-minute.

2° INJECTION CONTINUE DANS LES VEINES MÉSENTÉRIQUES

Il est classique depuis les travaux de LANGLOIS, de CARNOT et JOSSERAND, de parler de l'arrêt de l'adrénaline par le foie lorsqu'on injecte la substance dans une veine mésentérique.

Nos recherches confirment les données classiques en montrant l'absence de réponse tensionnelle à une dose injectée dans les veines mésentériques alors que la même dose à la même vitesse, par voie veineuse périphérique détermine une hypertension très nette (doses de 0,08 à 0,13 mg. par kg. et par heure).

C'est là un fait qui ressort avec netteté de l'expérience suivante du chien n° 32. (fig. 3.). Après anesthésie au chloralose, cet animal du poids de 28 kg. reçoit d'abord de l'adrénaline par voie veineuse mésentérique, pendant 20 minutes, à la dose de 0, 13 mg. par kg. / heure. On n'obtient aucune hypertension. Au bout de 23 minutes d'arrêt, on injecte une dose inférieure de moitié dans la veine périphérique : on obtient une hypertension extrêmement nette.

Rapprochons-en les résultats obtenus par SUNDBERG, (cité par DORLENCOURT) qui a noté au cours de perfusions successives par la veine jugulaire et les veines mésentériques des différences d'hypertension de 55 %.

Notons en outre que, lorsque la dose est active, elle ne manifeste son action qu'après un long retard, et l'ascension se fait lentement à l'inverse de ce qui se passe lors de l'injection intraveineuse.

Nous donnons dans le tableau V les résultats de quelques expériences que nous avons faites. Elles montrent notamment que le *seuil d'action* est très élevé par rapport à sa valeur lorsque l'adrénaline est lancée dans les veines de la grande circulation. Sa valeur paraît être comprise entre 0,10 et 0,48 mg. par kg. / heure : nous n'avons pas étudié un nombre suffisant d'animaux pour être plus précis.

TABLEAU V

N° du chien	Dose d'adrénaline en mgr. kg./heure	Résultats	Seuil en mgr. par kg./h.
5	0,12	Inefficace.	inférieur à 0,12
32	0,13	Inefficace.	inférieur à 0,13
3	0,136	Inefficace, mais hypotension secondaire.	inférieur à 0,136
4	0,15	Inefficace.	inférieur à 0,15
112	0,057 à 0,114 0,146 0,2	Inefficaces. Ebauche de montée tensionnelle. Hypertension légère.	entre 0,114 et 0,146
113	0,17 à 0,29 0,34 0,41 0,56	Inefficaces. Ebauche de montée tensionnelle. Hypertension légère. Hypertension légère.	entre 0,34 et 0,41
115	0,041 0,043	Ebauche. Hypertension nette : 1 cm. Hg.	entre 0,041 et 0,043
116	0,036 à 0,2	Inefficaces.	inférieur à 0,2
118	0,05 à 0,194 0,480	Inefficaces. ¹ Hypertension nette : 1 cm. Hg.	autour de 0,48

L'interprétation que l'on donne de ces différents faits est assez discutée.

Certes on peut faire jouer un certain rôle à la vaso-constriction des vaisseaux mésentériques, mais le seuil hypertensif par cette voie étant de 2 à 10 fois inférieur au seuil par voie périphérique, il faudrait admettre une vaso-constriction considérable et par suite une rétention de liquide dans le système porte hors de proportion avec ce que l'on observe.

D'autre part, comme nous le verrons, la production d'hyperglycémie pour des doses inactives sur la pression doit faire admettre que l'adrénaline a atteint la cellule hépatique. La vaso-constriction ne pourrait donc intervenir que dans le foie, hypothèse difficile à admettre.

Il est plus vraisemblable d'invoquer le rôle destructeur du foie. C'est là un fait bien connu pour tous les poisons. Pour SOLLMANN la destruction de l'adrénaline serait une des grandes fonctions du foie. De nombreux auteurs ont également insisté sur l'importance prépondérante du foie dans la destruction de l'adrénaline (T. R. ELLIOTT W. FALTA et PROESTLEY, TRENDLENBURG ; HUNT, SENTIURIN).

3^o INJECTIONS CONTINUES DANS LES ARTÈRES PÉRIPHÉRIQUES

Le désaccord entre l'action de l'adrénaline administrée par voie intraveineuse et les effets de l'injection dans les artères est également bien connu, depuis notamment les travaux de CARNOT et JOSSEMAND. PLUMIER avait également pratiqué ces injections chez un animal préparé pour l'épreuve des trois manomètres de NOLF : « Il a constaté dès la fin de l'injection, une hausse notable de la pression artérielle dans l'artère crurale de la patte injectée ; mais les deux autres manomètres placés l'un dans une carotide et l'autre dans l'autre artère crurale, n'ont enregistré aucune hypertension ». Pour cet auteur l'adrénaline avait ainsi épuisé son action localement. Il a repris plus tard ces expériences avec GAROT, en injectant comparativement la même dose dans une veine et dans une fémorale : la hausse de la pression ne s'effectue alors qu'avec un retard marqué, et s'établit progressivement ; ou bien avec des doses faibles, on n'obtient aucune réponse.

Nous avons repris ces expériences en injectant l'adrénaline de façon continue successivement par voie périphérique et par voie artérielle. Malgré l'injection de doses suffisantes par voie périphérique pour avoir de l'hypertension (0,07 mg. par kg. et heure), nous n'avons observé aucune action sur la pression. Il n'en a pas été de même du taux du sucre sanguin, et la plupart de nos animaux ont présenté dans les mêmes conditions une hyperglycémie manifeste.

Cette différence d'action est très nette sur le graphique du chien 16. (fig. 3.) Cet animal de 16 kg. reçoit d'abord dans la

veine pédiéuse 0,12 mg. d'adrénaline par heure et par kg. dose qui déclenche une belle hypertension pendant toute la durée de l'injection (27 m.) ; après un arrêt de 52 minutes, on injecte la même dose dans le bout périphérique de l'artère fémorale ; on ne constate aucune modification du tracé.

Mais, si l'on augmente les doses, on finit par obtenir une hypertension nette : mais on note un certain retard dans l'apparition de la hausse tensionnelle ; celle-ci n'est pas rapide, elle s'étale. L'arrêt de l'injection est suivie d'hypotension.

Le seuil d'action par voie artérielle périphérique a été étudié selon la même méthode que pour la voie mésentérique. Là aussi il n'est pas facile de la déterminer avec une précision très grande d'après nos quelques expériences. Les différences de terrain amènent des variations assez importantes dans la réponse à l'injection. La dose limite inférieure nous paraît être entre 0,024 et 0,12 mg. par kg. et par heure.

L'existence d'un seuil plus élevé pour la voie intra-artérielle que pour la voie veineuse périphérique a été rapportée à plusieurs causes.

La musculature artérielle par son importance réclamerait pour sa contraction une plus forte dose d'adrénaline, et ne laisserait parvenir dans le sang veineux qu'une quantité diminuée ; si la dose injectée est faible, elle s'épuiserait sur place (PLUMIER-CLERMONT et L. GAROT).

On invoque également l'action destructive du réseau capillaire. De nombreux auteurs ont établi que le passage dans les capillaires fait perdre à une solution d'adrénaline une grande partie de son activité (LAEWEN) et qu'il prive le sang d'une grande quantité d'adrénaline (SOLTA et FLEMMING, TRENDLENBURG).

Enfin, le produit pourrait également se fixer dans les masses musculaires. Rappelons que l'adrénaline incorporée à des bouillies de muscles perd rapidement son activité (LIVON). Cependant les travaux récents mettent en doute cette activité destructrice *in vivo*.

TABLEAU VI

Seuil d'action par voie artérielle périphérique

N° du chien	Dose d'adrénaline en mgr. par kg./h.	Résultats	Seuil en mgr. par kg./heure
66	0,024	Inefficace.	supérieur à 0,024
15	0,06	Hypertension nette : 1 cm. Hg.	autour de 0,06
17	0,075	Hypertension : 3 cm. Hg.	inférieur à 0,075
16	0,12	Inefficace.	supérieur à 0,12
113	1) de 0,05 à 0,08 2) 0,094 3) 0,014	Inefficaces. Ebauche de montée tensionnelle. Hypertension nette : 1 cm. Hg.	entre 0,08 et 0,094
114	1) 0,09 2) 0,108	Ebauche. Hypertension nette.	entre 0,09 et 0,10
115	1) 0,021 2) 0,024 3) 0,032 4) 0,041	Inefficace. Inefficace. Très légère hypertension. Hypertension nette : 1 cm. Hg.	entre 0,024 et 0,032
116	1) 0,0246 2) 0,019 3) 0,024 4) 0,029	Hypertension nette : 1 cm. Hg. Inefficace. Inefficace. Hypertension nette : 1 cm. Hg.	autour de 0,0246
117	1) de 0,06 à 0,10 2) 0,112	Inefficaces. Hypertension : 1 cm. de Hg.	entre 0,10 et 0,12
118	1) 0,025 2) 0,0144 3) 0,025	Hypertension nette. Inefficace. Hypertension nette.	entre 0,014 et 0,025

II. — RECHERCHES CHEZ L'HOMME

Nous avons repris les mêmes études chez l'homme. Chez tous les sujets normaux ou malades, que nous avons étudiés à divers points de vue, nous avons suivi, au cours de nos injections intraveineuses continues d'adrénaline, les variations de la pression artérielle, du pouls et de la respiration, pour

des raisons diverses et d'abord par souci légitime d'éviter tout incident, les dangers de l'adrénaline étant en rapport surtout avec son action cardio-vasculaire. En outre l'apparition de manifestations vasomotrices était un témoignage indéniable de l'action de l'adrénaline et nous en facilitait l'administration : pour suivre les oscillations de la teneur du sang en certaines substances, il était utile d'être dans des conditions physiologiques voisines de façon à avoir des résultats comparables : la sensibilité des sujets à l'adrénaline est en effet variable d'un sujet à l'autre. Enfin il était intéressant de comparer le *seuil hypertensif* chez l'homme à sa valeur chez le chien.

Nous laisserons de côté, dans notre statistique, les sujets en état de choc ; leur tolérance vis-à-vis de l'adrénaline est, en effet, très différente de celle du sujet normal, nous donnons dans le tableau ci-dessous les conclusions de nos expériences dont on trouvera les détails aux observations :

- OBS. I. — Ictère hémolytique. Seuil autour de 0,006 mgr. par kg./heure.
OBS. II. — Dyspepsie hépatique. Seuil autour de 0,005 mgr. par kg./heure.
OBS. III. — Anémie pernicieuse. Seuil entre 0,0012 et 0,0096 mgr. par kg./heure.
OBS. IV. — Sujet normal. Seuil entre 0,008 et 0,010 mgr. par kg./heure.
OBS. V. — Cirrhose hypertrophique. Seuil entre 0,0047 et 0,007 mgr. par kg./h.
OBS. VI. — Sujet normal. Seuil un peu inférieur à 0,0046 mgr. par kg./heure.
OBS. VII. — Lymphosarcome. Seuil autour de 0,011 mgr. par kg./heure.
OBS. VIII. — Syphilis hépatique. Seuil entre 0,0095 et 0,01 mgr. par kg./heure.
OBS. IX. — Anémie pernicieuse. Seuil autour de 0,005 mgr. par kg./heure.
OBS. X. — Ictère catarrhal avec gros foie, grosse rate. Seuil entre 0,001 et 0,0056 mgr. par kg./heure.
OBS. XI. — Sujet normal. Seuil entre 0,005 et 0,008 par kg./heure.
OBS. XII. — Anémie pernicieuse splénique. Seuil entre 0,0096 et 0,0011 mgr. par kg./heure.
OBS. XIII. — Splénomégalie paludéenne. Seuil entre 0,006 et 0,008 mgr. par kg./heure.
OBS. XIV. — Cirrhose. Seuil autour de 0,006.
OBS. XV. — Cirrhose hypertrophique. Seuil entre 0,0043 et 0,005 mgr. par kg./h.
OBS. XVI. — Cirrhose hypertrophique. Seuil autour de 0,004 mgr. par kg./heure.
OBS. XVII. — Myxœdème. Seuil est entre 0,0052 et 0,0077 mgr. par kg./heure.
OBS. XIX. — Myxœdème. Seuil entre 0,010 et 0,016 mgr. par kg./heure.
OBS. XX. — Sujet normal. Seuil supérieur à 0,013 mgr. par kg./heure.

Dans l'ensemble ces résultats montrent une certaine constance : le seuil paraît être autour de 0,01 mgr. par kg. /heure. Nous n'avons pas noté de variations bien notables selon le terrain pathologique ; un sujet hypertendu à 18-10 a été plus sensible que les autres : l'élévation de la tension s'est faite avec la dose de 0,007 mgr. par kg. /heure.

Ce chiffre est pratiquement en accord avec ceux qu'ont proposés divers auteurs.

WEINBERG au cours d'expériences analogues instituées en vue d'applications thérapeutiques considère que le seuil est entre : 0,003 et 0,006 mgr. par kg. /heure. Mais il faut aller jusqu'aux doses de 0,012 à 0,024 mgr. par kg. /heure pour obtenir une élévation assez franche.

CORI et BUCHWALD sont revenus ultérieurement sur cette question ; ils ont noté, sauf une ou deux exceptions, que l'injection continue d'adrénaline déterminait une accélération du pouls et du rythme respiratoire. Chez un même sujet au cours d'injections continues à des vitesses différentes la tension ne subit pas de modifications pour la dose de 0,0015 mgr. par kg. /heure. La dose de 0,003 élève la pression de 11 mm. de Hg, tandis qu'une troisième dose de 0,006 est suivie d'une élévation tensionnelle de 15 mm. de Hg ; une dose de 0,01 s'accompagne d'un accroissement de 23 mm. de Hg pendant les 9 minutes d'injection. L'arrêt de l'expérience fut suivie d'un retour à la normale en quelques minutes.

Les variations du pouls et de la respiration, dans nos recherches, se sont faites en général quelle que soit la dose, dans le sens d'une accélération. De même pour la respiration. Le ralentissement du pouls et de la respiration ne s'est en général observé que pour des doses hypotensives.

B. — Les hypotensions artérielles au cours des injections continues d'adrénaline

Si l'hypertension adrénalinique est un fait bien connu, il n'en est pas de même des hypotensions qui peuvent s'inscrire

sur la courbe d'un animal soumis à l'action de l'adrénaline. Le problème fait encore l'objet de nombreuses controverses. Bien qu'il ait été surtout absorbé au moyen d'injections sous-cutanées, intra-musculaires ou intra-veineuses massives, nous croyons utile de rappeler ici les principales données de la question pour comprendre les faits que nous avons observés au cours de nos injections continues. Ajoutons, d'ailleurs, que quelques auteurs ont utilisé rarement des injections continues (TRENDLENBURG) ou des injections brèves mais lentes comme CANNON et LYMAN.

Ces deux auteurs partirent de la constatation de l'hypotension artérielle qui coupe la poussée hypertensive secondaire à l'excitation du splanchnique. Des expériences de contrôle leur firent penser que la surrénale était responsable de cette hypotension.

Dès les premières expériences avec l'extrait surrénal, quelques observateurs avaient signalé et longuement discuté cette action vaso-dilatatrice (BARDIER et FRENKEL) et hypotensive de l'adrénaline (MOORE et PURINGTON) : ils y voyaient une action spécifique, tandis que PARI la tenait pour l'effet d'impuretés chimiques et VINCENT la considérait comme la conséquence banale de l'injection d'un extrait tissulaire. CANNON et LYMAN en 1913 reprirent dans un important travail l'étude de la question. Ils recoururent aux injections lentes d'adrénaline chez le chat endormi par l'uréthane.

L'injection est poussée lentement avec une seringue de faible capacité. Les auteurs administrent ainsi par exemple 0,02 cc. à la vitesse de 0,01 cc. par seconde, déterminent des séries de chutes de la pression artérielle, proportionnellement aux doses. Bien plus 0,3 cc. à la vitesse de 0,01 cc. par seconde ne déterminent jamais qu'une chute de la pression.

Ces faits seraient en accord avec l'opinion de HOSKINS et McCLURE ; la sécrétion normale des surrénales ne serait

pas suffisante pour agir sur le système sympathique, car même une forte excitation du splanchnique qui libérerait une quantité plus forte d'adrénaline, ne déterminerait chez le chat qu'une hypotension.

CANNON et LYMAN ont également constaté que la même quantité aura des résultats différents suivant la vitesse de l'injection. Ainsi des quantités de 0,5 cc. de la même solution à 1/100.000 données lentement à 0,02 cc. par seconde sont uniquement hypotensives ; par contre à la vitesse de 0,1 cc. par seconde, la même dose provoque une élévation suivie d'une chute.

De même des doses progressives d'une solution forte à 1/100.000 injectées à une vitesse uniforme montrent des effets progressivement différents allant d'une simple chute à une élévation suivie d'une descente presque égale au-dessous du niveau de départ et finalement à une élévation permanente suivie d'une petite chute.

Ces deux groupes d'expériences soulignent, à notre avis, que l'action de l'adrénaline est proportionnelle à la quantité introduite dans l'unité de temps.

Deux points ont également été précisés : l'hypotension est d'autant plus forte que la dépression a été précédée d'une certaine élévation, et d'autre par l'effet dépresseur est limité : la valeur de la chute tensionnelle est à peu près constante pour un cas donné et pour une tension artérielle de moyenne valeur.

L'auteur rapporte cette hypotension à une vaso-dilatation non seulement périphérique, mais encore mésentérique. Il essaie d'établir les conditions d'apparition de cet effet vaso-moteur. Mais c'est là un domaine qui ne concerne pas notre sujet.

De ces travaux importants, on peut rapprocher des recherches plus fragmentaires, qui avaient cependant signalé ce phénomène.

Déjà CARNOT et JOSSEMAND en 1904, avaient constaté

une hypotension tardive. JOSUÉ, HOKINS, ELLIOT firent des constatations analogues et enfin H. ROGER isola les surrénales hypotensives.

MILIAN, en 1918, constata que l'adrénaline était le meilleur agent pour lutter contre le syndrome d'hypertension de l'apoplexie séreuse et qu'elle faisait tomber avec une rapidité remarquable cette hypertension.

GROSS, en 1921, vit que des doses de 0,001 mgr. par voie sous-cutanée donnaient dans 80 % des cas de l'hypotension systolique, alors que la tension minima subissait peu de changement, mais semblait aussi plutôt baisser.

OGAWA, en 1921, observa que les petites doses dilataient les vaisseaux. Il arriva aux mêmes conclusions : l'injection de l'adrénaline dans l'artère radiale produirait un effet autre que l'injection hypodermique.

TRENDELENBURG, dans son très beau traité, a fait une bonne mise au point des travaux qui ont paru ultérieurement sur ce sujet. Il note tout d'abord l'existence d'un abaissement secondaire de la pression lorsque de fortes doses d'adrénaline ont provoqué une poussée hypertensive : ainsi chez le lapin l'injection intraveineuse d'un tiers de milligramme est suivie d'une hypotension durant parfois 2 à 3 jours. Ce phénomène serait dû à diverses causes, notamment à l'excitation réflexe des centres vaso-dilatateurs du cerveau et de la moelle, la section haute de la moelle supprimant cette hypotension. Peut-être faudrait-il aussi incriminer des produits toxiques en provenance des tissus mal irrigués pendant l'action adrénalinique.

Une deuxième variété d'hypotension est représentée par la chute qui s'inscrit au cours de la montée tensionnelle particulièrement chez le chien : elle serait due à un acte réflexe en rapport avec l'hypertension ou avec la perturbation de l'équilibre circulatoire ; la section de la moelle et l'anesthésie profonde empêcheraient le phénomène, qui serait, au contraire, renforcé par la strychnine.

En troisième lieu, on note que chez le chien et le chat des petites quantités (0,1 millième de mgr. par seconde) déterminent un abaissement de la tension artérielle et que la répétition de ces doses abaisse fortement la pression de 20 à 25 mm. de Hg. Peut être faudrait-il invoquer la dilatation vasculaire plus notable aux membres qu'aux vaisseaux de l'abdomen. Le phénomène n'existerait que chez les animaux anesthésiés à l'éther. Il ne se verrait ni chez les animaux décérébrés, ni chez le lapin.

Enfin, dernier point intéressant pour nous, *l'injection intraveineuse continue* de solutions très diluées d'adrénaline chez les carnivores dont le tonus vasculaire est élevé, s'accompagnerait d'un abaissement continu de la tension.

Certains poisons (ergotine, yohimbine en fortes quantités, atropine) transformeraient l'élévation en abaissement de la tension.

Ces faits sont à rapprocher de ceux qu'ont observés PLUMIER-CLERMONT et L. GARROT, avec les injections sous-cutanées ou intra-musculaires chez le chien.

L'injection sous-cutanée d'adrénaline est suivie de phénomènes cardio-vasculaires peu marqués, qui se font, tantôt dans le sens d'une augmentation, tantôt dans le sens d'une diminution de la pression artérielle. Les auteurs attribuent ce phénomène à des modifications de la courbe respiratoire. Ils ont également noté que l'administration d'adrénaline par voie gastro-intestinale, à doses faibles, détermine une chute de la pression sanguine qui peut être de 1 cm. de Hg environ avec parfois ralentissement du pouls. Une nouvelle administration relèvera la pression, mais de façon transitoire, et la tension « baisse à nouveau sans que le pouls s'accélère. La chute de pression, ajoutent les auteurs, portant davantage sur la minima, on serait donc tenté de la rapporter à un facteur vasculaire plutôt qu'à un facteur cardiaque, mais nos expériences ne nous permettent pas d'apporter une plus grande précision sur ce point ».

Il convient également de rapprocher de ces faits les documents qu'ont apportés les différents cliniciens, qui ont utilisé l'adrénaline comme moyen d'exploration de l'état neuro-végétatif de leurs malades.

DANIÉLOPOLU et CARNIOL ont constaté que des injections intraveineuses à doses très faibles entre 1/350.000 et 1/30.000 déterminaient une hypotension initiale à laquelle faisait suite l'hypertension.

PETZETAKIS, au cours de recherches systématiques, a constaté qu'en injectant 1 cc. de la solution à 1/200.000 à 1/60.000 on provoquait dans une première phase très courte, une légère baisse de la pression à laquelle succédait le plus souvent une phase d'hypertension variable suivant les cas.

A la dose de 1/50.000 à 1/30.000 la première phase de la baisse devient plus courte et la phase hypertensive est beaucoup plus durable, mais tardivement on observe une troisième phase de baisse de la tension.

A la dose de 1/15.000, 1/10.000 la première phase disparaît de plus en plus, la deuxième devient plus courte et la troisième plus nette.

Enfin à 1/8.000 1/4.000, 1/2.000 la phase hypotensive disparaît il n'existe plus que la phase hypertensive, d'autant plus courte que la dose est plus forte, et la phase hypotensive secondaire qui devient très marquée.

Les variations de la pression diastolique sont à peu près identiques, mais, en général, elles sont moins nettes que celles de la pression systolique. L'auteur pense que ces troubles témoignent d'une action vagotrope de l'adrénaline.

C. LIAN, S. STOICESCO et C. VIDRASCO ont repris cette étude en 1929.

L'injection de 1 cc. de la solution de 1/700.000 ne produit chez les sujets normaux que des modifications insignifiantes de la tension artérielle en plus ou en moins, selon les sujets. Les hypotendus se comportent comme des sujets normaux. Au cours de l'hypertension artérielle, dans plus de la moitié

des cas, il s'est produit une diminution de la tension artérielle entre 1 et 3 cm. de Hg. Une seule fois, aucune réaction ne s'est produite. Dans le reste des cas, la tension artérielle a augmenté de 1 à 2,5 cc. de Hg.

L'injection intraveineuse de 1 cc. de solution à 1/100.000 détermine chez les sujets normaux une élévation tensionnelle de 2 à 2,5 cm. de Hg. Les hypotendus ont réagi de manière diverse : tantôt par une faible élévation, tantôt par une baisse de 0,5 à 1 cm de Hg (trois fois sur 100). Les hypertendus ont vu leur pression monter de plus de 3 cm. de Hg.

Enfin, tout récemment HERLITZKA a constaté que l'injection d'un cc. de la solution au 1/100.000 provoquait 11 fois sur 16 une hypotension secondaire. La phase hypertensive dure 2 à 3 minutes, la phase hypotensive 20 à 50 m. L'auteur n'a pas vu d'abaissement initial. L'hypotension secondaire est au maximum chez les hypertendus, légère chez les sujets normaux et nulle chez les hypotendus.

Il semble, d'après tous ces travaux que l'action de l'adrénaline dépend de la dose administrée, mais également de la rapidité de l'injection et de la dilution de la solution, comme l'a fait remarquer KYLIN, et l'on pourrait conclure avec BREMS que les deux réactions tensionnelles sont normales. L'adrénaline, comme les autres agents pharmacodynamiques qui ont une action sur le système neuro-végétatif, ne provoquent pas qu'une seule action.

Mais d'autres auteurs nient la réalité d'une telle hypotension. Récemment cette question a été mise en discussion au Premier Congrès français de Thérapeutique (1933) par M. GAYET qui a dégagé ces conclusions de ses travaux sur le sujet en ces termes « à condition d'éviter toute excitation sensitive de l'animal au moment de l'injection, l'introduction intraveineuse de doses très faibles d'adrénaline n'est pas suivie ; chez le chien chloralosé, d'hypotensions analogues à celles qui avaient été signalées par CANNON et LYMAN chez le chat. Si une réaction hypotensive se manifestait parfois, elle était

toujours précédée d'une phase d'hypertension. L'action hypotensive des petites doses n'est donc pas un fait général ».

Cette question se rattache à un autre problème, celui de la possibilité d'une vasodilatation adrénalinique, mécanisme auquel CANNON et LYMAN attribuaient l'hypotension due aux faibles doses d'adrénaline. C'est là aussi un objet de controverses : les travaux de HEYMANS s'opposent à ceux de TOURNADE. Mais ce n'est point ici le lieu d'exposer ces recherches.

En fait il est bon de retenir que l'analyse des phénomènes observés est extrêmement complexe ; comme le dit fort justement le Professeur HEYMANS « quand on fait agir de l'adrénaline, il se passe tant de choses à la fois que lorsqu'on veut enregistrer une réaction, on obtient une résultante ». D'où la possibilité de résultats contradictoires qui tiendraient à la double action vaso-motrice « d'une part une hypertension, une vaso-constriction directe et spécifique d'origine phérophérique ; d'autre part une hypotension, une vasodilatation indirecte réflexe et non spécifique ». L'élévation de la pression produite par la vasoconstriction déclenche le mécanisme régulateur qui part du sinus carotidien et produit de la vasodilatation, de l'hypotension et de la bradycardie.

La discussion est donc encore ouverte et il convient de faire remarquer, avec M. TIFFENEAU, que les réponses vaso-constrictives varient selon l'animal considéré et pour un même animal selon les conditions physiologiques ou expérimentales, le mode d'anesthésie notamment. C'est là d'ailleurs une notion bien connue, sur laquelle avaient insisté BARGER et DALE en 1910.

Pour notre part nous nous bornerons à exposer les faits que nous avons observés chez le chien chloralosé et chez l'homme non endormi.

Chez le chien chloralosé et avec la technique des injec-

tions continues, quatre types d'hypotension se sont inscrits sur nos tracés :

1^o. — Au cours de la montée tensionnelle, 6 fois sur 24 chiens s'est inscrite une hypotension de 1 ou 2 cm. de Hg. Ce fait bien vu par TRENDELENBURG constitue le « step adrénalinique de HEYMANS attribué par lui à l'action du sinus carotidien.

2^o — L'arrêt de toute injection active est suivie d'une hypotension qui nous paraît d'autant plus marquée que l'élévation de la pression a été plus forte. Si nous admettons que l'injection continue inhibe la sécrétion surrénale, soit directement par vaso-constriction, soit par phénomène réflexe (TOURNADE et CHABROL, HEYMANS) nous pouvons interpréter cette hypotension comme l'effet du retard que met la surrénale à récupérer sa sécrétion initiale.

3^o — Si l'on injecte une dose d'adrénaline inférieure au seuil hypertensif, l'arrêt de l'injection est parfois suivi d'une hypotension de même type que la précédente. Tout se passe comme si cette dose insuffisante pour élever la tension était cependant capable de déterminer une diminution marquée de la sécrétion de la surrénale de façon à maintenir au voisinage de la normale la teneur du sang en adrénaline. L'arrêt de l'injection laisse l'organisme sous l'influence d'une sécrétion adrénalinienne diminuée, d'où hypotension.

4^o — Enfin, au cours d'injections de doses faibles non hypertensives, la pression descendait en courbe de grand rayon et remontait après l'arrêt de l'injection. Ce fait est signalé par TRENDELENBURG. Là il nous semble qu'on puisse expliquer le phénomène comme la conséquence d'une diminution exagérée de la sécrétion adrénalinique, diminution d'ordre surtout réflexe (HEYMANS, TOURNADE et CHABROL).

Nous avons observé le même phénomène lorsqu'on injecte l'adrénaline dans les branches d'origine de la veine-porte ou dans les artères des membres.

Chez l'homme nous avons noté lors de l'injection de faibles

doses de 0,005 à 0,001 mg. par kg. /heure un fléchissement de la courbe tensionnelle de 1 ou 2 cm. de Hg pendant toute la durée d'injection. Seul un accroissement du début amenait le relèvement de la pression. (Obs. II, IV, V, VI, VII, VIII, X, XII, XIX, XX).

Dans ces cas le pouls était ou ralenti ou accéléré.

Tels sont les faits que nous avons constatés au cours de nos injections intraveineuses continues. Nous ne nous dissimulons pas que leur interprétation reste entourée d'incertitude.

II

Action sur la glycémie des injections intravasculaires continues d'adrénaline.

L'existence de glycosurie après injection sous-cutanée d'extrait surrénal fut découverte par F. BLUM en 1901, et ZUELZER fit connaître que le même extrait déterminait par injection une hyperglycémie assez nette. Ces deux faits sont à l'origine de très nombreuses recherches dont quelques-unes ont été réalisées avec des injections intraveineuses continues d'adrénaline, aussi bien chez l'homme que chez l'animal.

A. — RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Elles peuvent se grouper sous deux grandes idées expérimentales : l'une concerne les réactions quantitatives de la glycémie aux doses variables d'adrénaline, administrée pendant une heure ou deux. L'autre vise l'étude de la persistance de la réponse hyperglycémiant à des injections prolongées pendant plusieurs jours.

Pour notre part nous n'avons visé que le premier ordre de recherches : avec MM. A. BAUDOUIN, Henri BÉNARD et J. LEWIN, nous avons suivi les variations de la glycémie sous l'influence des injections continues d'adrénaline d'une part en fonction de la dose utilisée et d'autre part selon les trois voies d'administration dans les vaisseaux. Nous nous sommes

surtout efforcés de préciser la valeur de la plus petite dose susceptible de déterminer une hyperglycémie.

Enfin avec M. CHABROL, nous avons cherché à déterminer si l'effet hyperglycémiant pouvait être atténué par une alcalinisation marquée du sang.

Au préalable, nous nous sommes assurés par des expériences de contrôle que la glycémie ne subissait pas de grandes variations sous l'influence de l'anesthésie au chloralose et de l'injection continue de sérum physiologique. Cette vérification n'a été faite que pour la voie veineuse périphérique. Mais les doses d'adrénaline inefficaces par les autres voies jouent à ce point de vue le rôle de témoin.

I. — INFLUENCE SUR LA GLYCÉMIE,
DE L'ANESTHÉSIE AU CHLORALOSE ET DES INJECTIONS
CONTINUES DE SÉRUM PHYSIOLOGIQUE

Les chiffres du tableau VII montrent que l'augmentation

TABLEAU VII

Action de l'anesthésie au chloralose sur la glycémie

N° du chien	Glycémie en gr. ‰														
	Avant l'anes- thésie	Pendant l'anesthésie au bout de :													
		30m	1h	1h30	2h	2h30	3h	3h30	4h	4h30	5h	5h30	6	7	8
12	0,76		0,95		0,85		0,83			0,86					
13	0,77		0,95		0,94				0,82		0,89				
14	0,81	1,01				0,91		0,93	1,12						
28	0,84	0,89	0,96		0,99		0,95		0,96						
29	0,73				0,72				0,81						
74(6)	0,75	0,74	0,75	0,77	0,74		0,71								
83	1,02	0,96	0,98	1,06	1,07	0,89	0,89								
631											0,94	0,73	0,75	1,07	1,07
632											0,93		1,06	1,19	

de la glycémie reste, dans ces conditions d'anesthésie très légère et de l'ordre des variations physiologiques. Un chiffre un peu fort de 1,12 gr. n'a été trouvé qu'une seule fois chez les 9 chiens étudiés ; deux ont été étudiés pour servir de témoins aux expériences de très longue durée.

D'autre part nous avons étudié l'action de l'injection lente de sérum physiologique sur le taux de la glycémie, en lui donnant des débits variables, mais conformes aux différentes vitesses qui nous ont servi pour faire pénétrer l'adrénaline (tableau I). Là aussi, il ne nous a pas été donné d'observer d'élévation marquée sauf dans un cas (n° 27) où la glycémie est passée de 0 gr. 88 à 1 gr. 29 et 1 gr. 22 au bout de 90 m. et 120 m. d'injection. Chez un autre chien (81) avec la même vitesse d'injection nous avons observé une courbe presque en plateau et plutôt en baisse, de 0,97 à 0,87.

TABLEAU VIII

*Action du sérum physiologique
en injections intraveineuses continues*

N° du chien	Vitesse inj. heure en cc.	Glycémie en grammes pour mille					
		avant inject.	au cours injections : au bout de :				
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.	150 m. 180 m.
1	33	1,18			1,15		
2	90	1,12		1,04			
27	120	0,88		1,08	1,29	1,22	
74(7)	50	0,75	0,80		0,55	0,67	0,75
81	123	0,97	0,95	0,94	0,86	0,87	
82(1)	52	0,82	0,78			0,84	0,74

II. — INJECTIONS CONTINUES D'ADRÉNALINE PAR VOIE VEINEUSE PÉRIPHÉRIQUE

Nous avons cherché à établir deux points : les variations de la glycémie suivant la dose injectée et le seuil d'action de l'adrénaline sur le sucre du sang.

1^o *Seuil d'action sur la glycémie de l'adrénaline en injections continues.* — Cette recherche a déjà fait l'objet de plusieurs travaux qui ont utilisé des injections continues. C'est ainsi que TRENDELENBURG considère que chez le lapin non anesthésié, la glycémie commence à s'élever pour des doses d'adrénaline comprises entre 0,0036 et 0,006 mg. par kg. et par heure. Plus tard, C. F. CORI, G. T. CORI et K. BUCHWALD trouve, un chiffre voisin égal à 0,003 mg. par kg. heure.

TABLEAU IX

Seuil d'action sur la glycémie de l'adrénaline continue en injection dans les veines périphériques, chez le chien

N ^o du chien	Dose adrén. mgr. par kg./heure	Glycémie en gramme pour mille				
		avant inject.	au cours de l'injection, au bout de :			
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.
105.....	0,0009	0,90	0,84	0,92	0,88	0,85
74 (5).....	0,0048	0,70	0,85	0,91	0,85	0,89
80.....	0,005	0,92	0,98	1,00	1,05	1,07
74 (4).....	0,01	0,77	1,00	0,95	1,00	1,11
79.....	0,01	0,93	1,07	1,06	1,46	1,59
74 (3).....	0,02	0,65	0,85	0,96	1,05	1,11
78.....	0,02	0,78	0,93	0,92	1,27	0,97
77.....	0,023	0,76	1,20	1,47		1,64

Pour nous, cette valeur nous paraît comprise chez le chien (Tableau IX) entre 0,005 et 0,01 mg. par kg. heure, sans que nous puissions de l'étude de nos résultats tirer des conclusions plus précises.

Ces divergences s'expliquent si l'on songe au mécanisme de l'hyperglycémie adrénalinique : l'action de l'hormone dépend, en effet, des réserves en glycogène accumulées dans le foie et dans les muscles. Des différences individuelles importantes peuvent par suite s'observer.

C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHMALT soulignent l'intérêt de cette notion du seuil en montrant que le seuil hyperglycémiant est 30 fois plus petit que le débit d'adrénaline par les surrénales, tel qu'il a été établi par CANNON et RAPPORT.

TABLEAU X

Variations de la glycémie en fonction des doses d'adrénaline

N° du chien	Adrén. en mgr. par kg./heure	Glycémie en grammes pour mille					
		avant l'inject.	au cours de l'injection au bout de				
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.	150 m.
24.....	0,04	0,67	1,42				
26.....	0,047	1,09	2,15				
25.....	0,051	0,86	1,41				
15.....	0,06	0,93	1,52				
30.....	0,1	0,87	1,44	1,70	1,86		
10.....	0,13	0,85		1,26			
9.....	0,14	0,80		0,77	2,26		
19.....	0,15	0,83		2,24	2,20		
106.....	0,2	0,89	1,93	2,26		2,18	
107.....	0,21	0,81	1,49	1,47		1,76	
108.....	0,2	0,92	1,62	2,14	2,20	2,02	
109.....	0,2	0,86	0,73	1,04	1,24	1,32	
110.....	0,2	0,69				1,07	1,80
111.....	0,21						
7.....	0,42		-0,83			2,50	
6.....	0,44		0,90			2,24	
20.....	0,45		0,83	2,10		1,91	
8.....	0,48		0,76			1,87	
22.....	0,51		0,91			1,20	
23.....	0,57		0,81	1,00			

2° *Variations de la glycémie en fonction de la dose d'adrénaline au cours des injections intraveineuses continues chez le chien.* — D'autre part, la comparaison des résultats avec les doses progressivement croissantes fait ressortir l'absence de proportionnalité entre le degré de l'hyperglycémie et la dose d'adrénaline ; ainsi pour les chiens 7, 6, 20, 8, 22, 23 qui ont reçu une dose 10 fois supérieure à celle des chiens 24, 26, 15, 25, la moyenne des augmentations passe de 0,60 à 0,80 (Tableau X).

3° *Persistance de l'hyperglycémie après l'arrêt de l'injection continue.* — Nous n'avons pas étudié systématiquement ce point. Cependant nous avons fait dix dosages. Dans l'ensemble un mouvement de descente s'ébauche dès les 10 premières minutes pour être plus accentué vers les 45 ou 50^e

TABLEAU XI

Persistance de l'hyperglycémie après la fin de l'injection continue.

N° du chien	Adrénaline mgr. par kg./heure	Durée	Glycémie en grammes pour mille			
			Avant injection	Pendant injection dernière prise de s.	Après l'injection	
24.....	0,04	1 h.	0,67	1,42	60 m.	0,95
19.....	0,45	1 h. 59	0,83	2,24	12 m.	2,47
					46 m.	1,43
20.....	0,45	58 m.	0,83	1,91	26 m.	1,30
26.....	0,047	1 h.	1,09	2,15	15 m.	1,18
25.....	0,051	54 m.	0,86	1,41	15 m.	1,15
15.....	0,06	44 m.	0,93	1,52	12 m.	1,28
10.....	0,13	1 h. 33	0,85	1,26	15 m.	1,49
22.....	0,51	51 m.	0,91	1,20	10 m.	0,92
23.....	0,57	37 m.	0,81	1,00	10 m.	1,00

minute. Mais de grandes différences individuelles semblent se manifester et rendre difficile toute interprétation plus

précise de nos données expérimentales. La plupart des auteurs qui ont suivi la glycémie après l'arrêt de l'injection, estiment qu'elle descend rapidement et qu'elle peut même s'abaisser au-dessous de la normale. (Tableau XI):

4° *Variations comparées de la glycémie et de l'acide lactique du sang.* — C. E. CORI, G. T. CORI et BUCHWALD ont suivi au cours de leurs injections continues d'adrénaline les variations de l'acide lactique en les comparant à celles de la glycémie. La dose de 0,006 mgr. par kg. heure produirait une variation nette du taux de l'acide lactique et de la glycémie.

L'arrêt de l'injection serait suivie d'une chute rapide de la glycémie et de l'acide lactique.

5° *Variations de la glycémie au cours d'injections continues d'adrénaline prolongées pendant plusieurs jours.* — Le travail le plus important sur le sujet est celui de P. SAMSON et JACOBS (1931, 1932) repris à nouveau par P. SAMSON en 1933.

Les auteurs ont fait des injections intraveineuses continues pendant plusieurs jours à des chiens non anesthésiés et laissés libres de leurs mouvements. Ils se sont servis d'un ingénieux dispositif imaginé par JACOBS. L'adrénaline était en solution dans du sérum physiologique et les solutions étaient fraîchement préparées toutes les 24 heures. Les animaux étaient privés de nourriture pendant l'expérience, mais buvaient à volonté.

Les doses injectées ont varié de 0,06 à 0,12 mg. par kg. heure. Elles ont été choisies comme étant voisines de la valeur de la sécrétion surrénale après excitation splanchnique: celle-ci serait de 0,18 à 0,3 mg. par kg. et par heure pour KODAWA et pour CANNON et RAPPORT.

Chez quatre chiens injectés pendant une durée de quatre à quatorze jours, P. SAMSON et JACOBS ont suivi essentiellement les variations de la glycémie et de la glycosurie, et plus accessoirement de la sécrétion urinaire et de l'azote total

de l'urine. La valeur la plus forte de la glycémie est atteinte au bout de 3 à 5 heures. Le taux se maintient 24 heures et retombe ensuite à la normale. La glycémie n'augmente pas même si on double la dose injectée. Mais l'arrêt de l'injection, au moment où la glycémie est redevenue normale, est suivi d'une hypoglycémie qui dure plusieurs heures.

Une nouvelle injection détermine encore de l'hyperglycémie et l'arrêt, de même, une hypoglycémie. La seconde poussée hyperglycémique est moins intense que la première.

La glycosurie est grossièrement parallèle à la glycémie. Elle disparaît, dans tous les cas, après 24 heures d'injection.

La sécrétion augmente sans relation avec la glycosurie.

L'azote total de l'urine ne subit pas de modifications.

P. SAMSON et JACOBS interprètent ces résultats en se fondant sur la notion classique depuis les travaux de DOYON et KAREFF, de l'épuisement de la réserve glycogénique du foie par l'adrénaline. La glycogène du foie s'épuiserait pendant les 24 premières heures d'injection. La glycémie reviendrait donc à la normale, valeur que maintiendrait tout juste la production de glucose par dégradation des protides.

Après l'injection, l'animal referait ses réserves du glycogène aux dépens du glucose sanguin, rendant ainsi possible lors d'une nouvelle injection, la production d'hyperglycémie.

L'hypoglycémie qui suit l'arrêt de l'injection, pourrait aussi être due à une augmentation de la sécrétion insulinaire (GUNY et LABARRE). Cette hypoglycémie fut persistante chez deux animaux et relèverait peut-être de lésions du foie.

SAMSON a repris ces expériences en 1933 sous une autre forme en combinant les injections continues d'adrénaline et de glucose, et en dosant le sucre et le cholestérol.

L'adrénaline était donnée à la même dose que précédemment 0,001 à 0,0022 mg. par kg. et par minutes.

Le glucose en solution au taux de 5 à 10 % dans de l'eau distillée ou dans de l'eau physiologique. La dose en était de 0,3 à 0,6 grammes par kg. et par heure, choisie d'après les travaux de WOODYATT, SANBURN et WILDER, pour qui cette dose ne détermine pas, comme nous l'avons vu dans la première partie (1) de glycosurie.

L'adrénaline était dissoute tantôt dans le sérum glucosé, tantôt dans de l'eau physiologique lorsqu'elle devait être administrée seule.

Les expériences ont porté sur 13 chiens injectés pendant des durées allant de 72 à 218 heures. Elles ont toujours commencé par une injection de sérum physiologique seul pendant 15 à 24 heures. De nombreuses observations ayant montré à l'auteur que les manipulations pouvaient déterminer de l'hyperglycémie et même de la glycosurie pendant 24 heures environ.

Dans un premier groupe de 9 expériences l'injection continue d'adrénaline et de glucose produisit une hyperglycémie marquée; le maximum apparaissant en 4 heures environ, puis la glycémie revint à la normale en 36 à 48 heures. A ce moment, l'arrêt de l'injection fut suivi d'une légère hypoglycémie qui persista pendant au moins les 24 heures suivantes. Une nouvelle injection aux mêmes doses fut suivie des mêmes effets que la première.

La glycosurie du début cessa après 24 heures.

En redonnant à nouveau adrénaline et glucose, après une période d'arrêt d'au moins 24 heures, on obtint une hyperglycémie et une glycosurie de valeur égale ou supérieure à la première.

Un deuxième lot de 4 chiens reçut des injections successives d'adrénaline seule, puis de glucose, et enfin à nouveau d'adrénaline.

(1) Dans des recherches en cours en collaboration avec MM. A. BAUDOIN, Henri BÉNARD et LEWIN, nous avons toujours constaté de l'hyperglycémie et habituellement de la glycosurie à la dose 0 gr. 6 par kg./heure (cf. première partie (tableau II et III)).

La première injection d'adrénaline ne fut pas suivie d'hypoglycémie, à condition d'administrer la glucose immédiatement après l'arrêt de l'injection. Bien plus, une légère hyperglycémie d'une à deux heures apparut, en même temps que s'accusait une différence entre le taux du glucose dans le sang artériel et sa valeur dans le sang veineux.

La deuxième injection d'adrénaline détermina une hyperglycémie double, mais celle-ci n'apparut que si le glucose a été injecté en moins de 16 heures.

La glycosurie suivit dans l'ensemble les variations de la glycémie.

Au cours de ces expériences les auteurs n'ont pas noté de modifications nettes de l'excrétion urinaire de l'azote. L'action sur le cholestérol sanguin sera étudié plus loin.

SAMSON interprète ces expériences de la manière suivante, en s'appuyant toujours sur la notion de l'épuisement du glycogène hépatique par l'adrénaline. La quantité de glycogène ainsi mobilisée pourrait être évaluée d'après le degré de la glycosurie (1) pendant l'injection continue. Les réserves étant épuisées par l'adrénaline et ne se se faisant qu'après l'arrêt de l'injection, si on introduit dans l'économie des quantités suffisantes de glucose, les réserves de glycogène pourront acquérir une importance plus grande qu'auparavant : d'où le taux plus élevé de la glycémie et de la glycosurie lors d'une nouvelle injection. Au contraire, ce taux aura une valeur moindre si deux injections d'adrénaline ne sont pas séparées par une période d'injection de glucose.

Un dernier problème serait à résoudre : la réserve de glycogène du foie est-elle susceptible de s'accroître sous l'influence d'une injection d'adrénaline, comme le pensent DRUMMOND et PATON ? Ses expériences ne paraissent pas pas à l'auteur devoir apporter des précisions sur ce sujet.

(1) La glycosurie serait pour WOODYATH un meilleur test de la mobilisation du glycogène que la glycémie.

Enfin, SAMSON estime que ces recherches ne montrent pas avec évidence l'augmentation de la sécrétion insulinique après injection d'adrénaline ni la suppression du métabolisme des hydrates de carbone.

6°. *Variations de la réponse hyperglycémiant en fonction du terrain humoral.* — On sait qu'*in vitro* l'adrénaline perd son efficacité en solution alcaline et que partant de cette notion, KRETSCHMER a cherché à renforcer *in vivo* le pouvoir hypertenseur de substance en injectant dans les veines d'un lapin une substance acide. Nous nous sommes demandé, avec M. CHABROL si l'élévation du sucre du sang consécutive à l'adrénaline ne serait pas entravée par l'administration préalable ou simultanée d'une eau bicarbonatée sodique à forte dose.

Nous avons employé dans nos expériences une eau minérale naturelle provenant du domaine de Vals et répondant à une teneur en bicarbonate de 7 gr. ‰.

Opérant sur des chiens endormis par le chloralose à raison de 0,10 gr. par kg. de poids, nous avons administré l'eau bicarbonatée en injection lente et continue durant un laps de temps de 4 à 5 heures à des doses comprises entre $\frac{1}{4}$ et 33 cc. par heure et par kg. (sauf une fois : 72 cc. par kg. /heure).

L'adrénaline a été ensuite injectée dans du sérum physiologique à la dose moyenne de 0,20 mg. par kg. /heure.

Nos 13 animaux peuvent être répartis en deux groupes suivant le volume du liquide introduit :

1. — Avec une dose massive d'eau bicarbonatée allant de 21 à 72 cc. par kg. /heure, nous avons modifié quatre fois sur quatre la réponse adrénalinique. Chez notre chien 645 il ne s'est produit qu'une variation infime dans la glycémie, montant en l'espace d'une heure de 0,81 à 0,97, chiffre nettement inférieur à celui du départ (1 gr. 04 ‰). Préalablement sous l'action de l'eau minérale injectée, nous avons vu le sérum sanguin du même animal baisser progressivement et

passer d'heure en heure de 1,04 ‰ à 0,89, 0,83, et 0,81 ‰.

Dans nos observations 668, 669 et 670 la réponse adrénalinique a été plus nette mais remarquablement brève. Au lieu d'une courbe en plateau nous n'avons obtenu qu'une ascension en flèche ne dépassant pas la durée d'une heure. (Tableau XII).

TABLEAU XII

N° du chien	Dose d'eau minérale en cc. par kg./heure	Glycémie en grammes pour mille					
		Avant injection	Pendant l'injection d'eau minérale, au bout de			Pendant l'injection d'adrénaline, au bout de	
			1 h.	2 h.	3 h.	30 m.	60 m.
645.....	21	1,04	0,89	0,83	0,81	0,97	0,97
668.....	72	1,18	0,95	0,95	0,97	1,23	1,05
669.....	33	0,88	0,88	0,75		1,12	1,03
670.....	33	0,88	0,82	0,84	0,85	1,08	0,80

2. — Dans notre deuxième groupe figurent neuf animaux qui ont reçu des doses de bicarbonates beaucoup plus faibles, allant de 4 cc. à 11 cc. à l'heure. Nous enregistrons ici huit fois sur neuf de l'hyperglycémie positive.

Devant cette statistique expérimentale on est conduit à se demander si le volume du liquide introduit n'explique pas pour une part l'échec de l'hyperglycémie adrénalinique. Cependant nous avons pu reconnaître au cours de nos expériences qu'un même volume d'eau chlorurée isotonique ne modifiait en rien cette hyperglycémie provoquée. (Tableau XIII).

TABLEAU XIII

N° du chien	Glycémie en grammes pour mille						
	Avant l'injection	Pendant l'injection d'eau minérale au bout de				Pendant l'injection d'adrénaline au bout de	
		1 h.	2 h.	3 h.	4 h.	30 m.	60 m.
663.....	1,23	1,23	1,33	1,23	1,33	1,67	1,84

Il ne faut pas davantage incriminer une destruction chimique de l'adrénaline sous l'action du bicarbonate introduit. En pratiquant simultanément par des veines différentes l'injection adrénalinique et l'injection d'eau minérale, l'hyperglycémie s'est produite comme à l'état normal chez trois animaux qui avaient reçu 200 et 300 cc. de liquide pendant cinq heures consécutives. Cette dernière constatation renforce la valeur des expériences où nous avons entravé la réaction hyperglycémique en injectant l'une après l'autre l'eau de Vals et la solution d'adrénaline.

Dans leur ensemble, nos constatations semblent en accord avec les expériences récentes de M. DUHOT qui, administrant à des lapins et à des chiens du glucose par voie veineuse, a observé l'inconstance de l'hyperglycémie provoquée toutes les fois que le sucre avait pour véhicule une eau bicarbonatée. Elles en diffèrent cependant dans leur principe car on ne peut assimiler l'hyperglycémie alimentaire obtenue directement par administration de glucose à l'hyperglycémie neuro-endocrinienne que déclenche l'adrénaline. Nous pensons volontiers que l'échec subit par cette dernière substance est subordonnée à des perturbations humorales et neuro-végétatives en rapport elles mêmes avec l'administration lente et continue de l'eau bicarbonatée.

III. — INJECTION CONTINUE D'ADRÉNALINE PAR VOIE VEINEUSE MÉSENTÉRIQUE

Par cette voie, le seuil d'hyperglycémie nous paraît être entre 0,01 et 0,02 mg. par kg. /heure. Nos expériences, résumées dans le tableau XIV, nous montrent là une dissociation tout à fait remarquable entre l'effet hypertenseur et l'action hyperglycémiante. Cela tient sans doute à plusieurs raisons : la dose liminaire pour déclencher l'hyperglycémie est très faible comme nous venons de le voir ; aussi malgré la forte destruction de l'adrénaline dans le foie, il doit en subsister une dose largement suffisante pour être hyperglycémiante, et enfin il est légitime d'admettre que l'introduction de l'adrénaline dans le système porte facilite la mobilisation du glycogène, tandis que pour agir sur le cœur et les artères, l'adrénaline doit auparavant franchir le barrage hépatique.

C'est là une notion d'intérêt physiologique en ce qu'elle nous renseigne sur le mode d'action de l'adrénaline et sur sa destruction dans l'organisme.

IV. — INJECTION CONTINUE D'ADRÉNALINE PAR VOIE ARTÉRIELLE PÉRIPHÉRIQUE

Les mêmes constatations peuvent être faites au cours des injections lentes d'adrénaline dans le bout périphérique de l'artère fémorale. Il existe une hyperglycémie très nette pour des doses qui n'agissent pas sur la pression. En outre la dose efficace sur la glycémie est très supérieure à celle qui est utile par voie périphérique et même par voie mésentérique. Le seuil d'action nous paraît être autour de 0 mg. 02 par kg. /heure même chez le chien 69, une dose de 0 mg. 04 par kg. /heure est restée presque inefficace. (Tableau XV).

TABLEAU XIV

*Seuil hyperglycémiant de l'adrénaline
en injection continué par voie mésentérique*

N° du chien	Doses	Glycémie en grammes pour mille					
		avant	au cours de l'injection, au bout de				
			15 m.	30 m.	60 m.	90 m.	120 m.
84 (2).....	0,005	0,90		0,90	0,99	0,90	1,04
92.....	0,01	0,72		0,84	0,86	0,77	0,86
95.....	0,01	0,88		0,76	0,69	0,72	0,72
102.....	0,01	0,64		0,96	0,80	0,72	0,62
93.....	0,018	0,67		0,61	0,62	0,71	0,62
96.....	0,02	0,77		0,92	0,80	0,92	0,88
99.....	0,024	0,74		1,14	0,88	0,79	0,88
103.....	0,026	0,67		1,07	0,83	0,86	0,88
101.....	0,025	0,72		0,93	0,81	0,85	0,83
94.....	0,031	0,96		1,14	1,21		
31.....	0,065	0,92	1,61	1,63	1,54	1,21	
5.....	0,12	0,91	1,06	1,10	1,09	1,15	
32.....	0,13	1,05	1,42				
3.....	0,13	0,83	1	1,68			
21.....	0,6	0,86			2,61		

TABLEAU XV

Seuil hyperglycémiant par voie artérielle

N° du chien	Doses mgr.	Glycémie en grammes pour mille						
		Avant	Au cours de l'injection au bout de					
			15 m.	30 m.	60 m.	75 m.	90 m.	120 m. 135 m.
89.....	0,008	0,77		0,79	0,73		0,85	0,77
82.....	0,01	0,82		0,80	0,89		0,88	0,91
84.....	0,01	0,95		0,98	1,06		1,01	0,86
88.....	0,01	0,91		1,08	1,15		1,31	1,39
87.....	0,018	1,42		1,67	1,97		2,25	2,22
66.....	0,024	0,81		0,99	1,07		1,06	1,01
90.....	0,02	0,81		0,71	0,98		0,74	0,98
68.....	0,022	0,83		0,85	0,82		0,87	0,88
69.....	0,04	0,99		0,99	0,99		0,99	1,03
71.....	0,04	0,88		1,06	1,12		1,19	1,25
65.....	0,052	1	1,18	1,36		1,43	1,56	1,57

B. — RECHERCHES CLINIQUES

Nous avons cherché à établir essentiellement le seuil d'apparition de la glycémie sous l'influence d'injection continue d'adrénaline. Accessoirement, nous avons constaté des modifications en rapport avec l'état pathologique des sujets.

Cette recherche n'est point nouvelle : CORI et BUCHWALD, en 1930, ont pratiqué des injections continues d'adrénaline, d'une durée de 30 minutes chez des étudiants en médecine. Ils faisaient précéder l'administration de l'adrénaline d'une injection de sérum physiologique.

L'adrénaline est injectée à trois doses différentes : 0,006, 0,003 et 0,0015 mg. par kg. et par heure.

Avec la dose de 0,0015 les auteurs ont constaté de l'hyperglycémie chez les 4 sujets étudiés (1).

Ils ont également suivi les variations de l'acide lactique qui n'augmente pas pour la dose liminaire hyperglycémiant.

En collaboration avec MM. A. BAUDOUIN, Henri BÉNARD et J. LEWIN, nous nous sommes efforcés de préciser par notre méthode la dose minima susceptible d'élever la glycémie, le « seuil hyperglycémiant ». Nous avons fait porter notre étude sur :

19 malades ou sujets sains ;

8 sujets normaux (ou pratiquement normaux) ;

6 malades atteints d'affections hépatiques sans grosse rate ;

2 anémiques ;

3 malades porteurs d'une splénomégalie.

Tout d'abord, nous avons suivi les variations de la glycémie sous l'effet d'une injection continue de sérum physiologique, véhicule habituel de notre adrénaline. Nous avons pu

(1) L'existence de glycosurie émotive doit faire admettre pour CORI et BUCHWALD que les surrénales sont capables de déverser anormalement de l'adrénaline pendant un temps prolongé, en réponse à une excitation réflexe, puisque l'hyperglycémie adrénalinique ne peut se maintenir que par un apport continu d'hormone.

constater ainsi que dans ces conditions on observait une valeur à peu près constante du glucose sanguin (Tableau XVI).

TABLEAU XVI

*Action sur la glycémie des injections intraveineuses
de sérum physiologique chez l'homme*

Observations	Vitesse en cc.	Glycémie en grammes pour mille				
		Avant l'inject.	Au cours de l'injection, après			
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.
XVII. Ack... Myxœdème	1) 70	0,74	0,73	0,74		
	2) 100		0,71	0,70		
XVIII. Lef... Parkinson.	100	0,90	0,88	0,88	0,89	0,88
XXIII. P... Sclérose en en plaques	1) 54	0,86	0,80	0,82		
	2) 95		0,83	0,83		
XIX. Jourd. Myxœdème.	60	0,74	0,71	0,71	0,70	0,74

Dans un *premier groupe de recherches*, nous avons maintenu pendant deux heures une même dose d'adrénaline. L'un des cinq a été soumis trois fois à l'épreuve, pour suivre les variations de la glycémie en fonction de doses progressives d'adrénaline. Ces sujets, normaux au point de vue glycémique, ont un seuil inférieur à 0,001 mg. par kg. / heure, comme en témoignent les données du tableau XVII, chiffres en accord avec les constatations des Américains.

Une *deuxième série* de malades a été étudiée en cherchant la réponse hyperglycémiant par des variations successives

TABLEAU XVII

Seuil d'action sur la glycémie au cours des injections intra-veineuses continues d'adrénaline chez l'homme.

N ^o Observations Diagnostic	Doses	Glycémie en grammes pour mille				
		Avant	Au cours de l'injection, au bout de			
			30 m.	60 m.	90 m.	120 m.
XIX. Myxœdème	1) 0,001	0,72	0,84	0,93	0,96	0,97
	2) 0,0025	0,77	1,17			
XVIII. Maladie de Parkinson.	1) 0,00103	0,80	0,83	0,84	0,82	0,81
	2) 0,0013	0,79	0,88	0,90	0,90	0,91
	3) 0,0058	0,78	1,21	1,32	1,35	1,23
XX. Coh... Sujet normal	1) 0,001	0,84	0,97	0,93	0,89	0,88
	2) 0,002	0,86	1,08	1,04	0,99	0,95
XXI. Parkinson.	0,001	0,82	0,91	0,96	0,91	0,89
XXII. Sujet normal	1) 0,001	0,88	0,94	0,84	0,88	
	2) 0,002	1,04	1,13	1,16	1,14	1,10

de vitesse : la prise de sang était faite à la fin de chaque variété de vitesse. Nous donnons dans les observations le détail de ces recherches. Pour simplifier l'exposé, nous nous bornons à donner ici les conclusions de chacune de ces épreuves, par catégories de malades.

1^o Sujets normaux :

OBS. IV. — Seuil inférieur à 0,0022 mgr. par kg./heure.

OBS. VI. — Seuil entre 0,00059 à 0,0009 mgr. par kg./heure.

OBS. XI. — Seuil inférieur à 0,005 mgr. par kg./heure.

Ces résultats confirment les données de notre premier groupe d'expériences.

2° Sujets atteints d'anémie grave sans gros foie, ni grosse rate.

OBS. III. — Seuil entre 0,00068 à 0,0012 mgr. par kg./heure.

OBS. IX. — Seuil entre 0,0009 et 0,005 mgr. par kg./heure.

Ces sujets se sont donc comportés comme des sujets normaux.

3° Sujets atteints d'affection splénique sans cirrhose du foie.

OBS. I. — Ictère hémolytique. Seuil inférieur à 0,0061 mgr. par kg./heure.

OBS. XII. — Anémie grave d'origine splénique. Seuil inférieur à 0,0048 mgr. par kg./heure.

OBS. XIII. — Splénomélgale paludéenne. Seuil inférieur à 0,005 mgr. par kg./h.

Ces sujets se sont comportés comme les précédents, puisque leur seuil hyperglycémiant est au-dessous de 0,005 mg. par kg./heure, sans que nous puissions préciser autrement, n'ayant pas commencé par une dose suffisamment faible.

4° Sujets atteints d'affection hépatique chronique, particulièrement de cirrhose.

OBS. II. — Dyspepsie hépatique. Seuil inférieur à 0,001 mgr. par kg./heure.

OBS. V. — Cirrhose hypertrophique. Seuil supérieur à 0,007 mgr. par kg./heure.

OBS. VI. — Lymphosarcome généralisé. Seuil entre 0,0046 et 0,011 mgr. par kg./heure.

OBS. VIII. — Syphilis hépatique. Seuil supérieur à 0,0047 mgr. par kg./heure.

OBS. X. — Ictère catarrhal avec gros foie et grosse rate. Seuil supérieur à 0,01 mgr. par kg./heure.

OBS. XIV. — Cirrhose. Seuil supérieur à 0,006 mgr. par kg./heure.

Sur ces 6 sujets, 4 ont un seuil supérieur à 0,005 mg. par kg./heure, et même l'un de ces quatre a une valeur supérieure à 0,01 mg. par kg./heure.

En conclusion sur 19 sujets étudiés, quatre seulement ont eu un seuil supérieur à 0,005 mg. par kg./heure et tous les quatre sont porteurs d'un gros foie.

Ce n'est point là un fait qui doit surprendre. Depuis long-

temps l'absence de modifications de la glycémie après injection sous-cutanée d'adrénaline a été constatée chez des sujets atteints d'affection hépatique. L'épreuve adrénalinique fut même considérée comme un test d'insuffisance hépatique. (LÆPER et VERPY, BARROCK et REDNIK, LANZA, JIMENEZ DIAZ et autres).

L'explication qu'on en a proposée, fait intervenir la notion classique de la mobilisation du glycogène hépatique par l'adrénaline. Certaines affections du foie s'accompagneraient de troubles importants du métabolisme des glucides et de réserves en glycogène extrêmement faibles, empêchant dès lors l'hyperglycémie.

Remarquons toutefois que ce n'est pas là un phénomène général, puisque le malade de l'observation IX porteur d'un gros foie, avait un seuil normal d'hyperglycémie, inférieur à 0,001. D'ailleurs BRULÉ et ALTHAUSEN ont montré que l'adrénaline fournissait un test d'interprétation délicate.

C. — COMPARAISON DES « SEUILS D'ACTION » ENTRE EUX CHEZ L'HOMME ET CHEZ L'ANIMAL

Nous croyons intéressant de rassembler dans deux tableaux les doses que représentent les seuils hypertensifs et hyperglycémiantes suivant qu'il s'agit de chien ou de l'homme.

TABLEAU XVIII

Comparaison entre les seuils par injection périphérique :

Seuil	Chien	Homme
1) hypertensif	entre 0,02 et 0,04 mgr. par kg./heure	autour de 0,01 mgr. par kg./heure
2) hyperglycémiant	entre 0,005 et 0,01 mg. par kg./heure	0,001 mgr. par kg./heure

De la lecture des chiffres du tableau XVIII ressort avec évidence la plus grande sensibilité de l'homme à l'adrénaline.

Dans le tableau XIX, nous groupons les seuils constatés chez le chien suivant la voie d'introduction dans l'économie de l'adrénaline en injection continue :

TABLEAU XIX

Comparaison entre les divers seuils d'action chez le chien

Voie d'injection	Seuil hypertensif en mgr. par kg./heure	Seuil hyperglycémiant en mgr. par kg./heure
1) veineuse périphérique.	entre 0,02 et 0,04	entre 0,005 et 0,01
2) veineuse mésentérique.	entre 0,10 et 0,48	entre 0,01 et 0,02
3) artérielle périphérique.	entre 0,024 et 0,12	autour de 0,02

La fonction d'arrêt du foie ressort nettement de la comparaison de ces chiffres, comme nous l'avons déjà dit.

III

Variations comparatives de la glycémie et de la sécrétion biliaire sous l'influence de l'adrénaline administrée par voie veineuse en injection continue.

Avec M. ET. CHABROL, nous avons repris l'étude de la sécrétion biliaire au cours des injections continues d'adrénaline, et, dans ces conditions, il nous a paru intéressant de confronter les courbes de la glycémie et la sécrétion biliaire. Nos huit animaux anesthésiés au chloralose à raison de 0 gr. 10 par kg. étaient porteurs d'une fistule cholédocienne avec exclusion de la vésicule.

Il ressort de ces neuf expériences, résumées dans le tableau XX, qu'à l'élévation du sucre sanguin provoquée par l'adrénaline répond d'une manière constante un abaissement de la sécrétion horaire de la bile. Le volume de cette dernière peut devenir de deux à cinq fois plus faible que celui du débit témoin. A ce titre nos résultats sont en désaccord avec les conclusions déjà anciennes de DOYON et de LANGLEY qui auraient obtenu avec l'adrénaline une augmentation du flux biliaire et qui avaient, d'ailleurs, été contredites par les travaux de WERTHEIMER, PITTINI.

Nous nous sommes demandé si de semblables variations se produisaient chez les chiens qui avaient préalablement subi l'action d'un cholérétique éprouvé comme l'acide phé-

nylquinoléine carbonique. Il ne semble pas qu'une injection intraveineuse d'atophan modifie le phénomène. (Tableau XXI).

TABLEAU XX

		Avant l'injection d'adrénaline	Au cours de l'injection au bout de		
			1 h.	2 h.	3 h.
639	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	6	3	1	2
	Glycémie correspondante (en gr. ‰)	1,06	1,87	1,78	1,65
640	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	10	4,5		
	Glycémie (en gr. ‰)	1,15	1,10		
641	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	11	3,5		
	Glycémie (en gr. ‰)	0,66	1,30		
643	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	14	3		
	Glycémie (en gr. ‰)	0,83	1,33		
642	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	6	0,25		
	Glycémie (en gr. ‰)	0,91	1,24		
646	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	8	6		
	Glycémie (en gr. ‰)	1,18	1,64		
647	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	9	4,5		
	Glycémie (en gr. ‰)	0,97	1,35		
648	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	7	2		
	Glycémie (en gr. ‰)	1,16	1,77		

Nous avons recherché également si durant la phase d'hypersécrétion biliaire provoquée par l'atophan on assistait à un abaissement du sucre sanguin conformément à l'hypothèse séduisante suivant laquelle l'hyperglycémie et la cholérèse seraient dans un rapport inverse. Nos expériences ne permettent pas d'émettre cette loi générale. C'est à

l'action spécifique de l'adrénaline, mobilisant les réserves de l'organisme en glycogène à l'heure même où elle exerce sur la sécrétion du foie un pouvoir inhibiteur, que l'on peut attribuer cette inversion de la glycémie et de la sécrétion biliaire.

TABLEAU XXI

N° du chien		Avant l'injection d'atophan	Pendant l'injection d'atophan	Après l'injection d'atophan	Pendant l'injection d'adrénal.
651	Volume de la sécrétion horaire de la bile (en cc.)	7	18	34	1,75
	Glycémie (en gr. $\frac{0}{100}$)	1,10	0,97	1,06	1,52
652	Volume de la sécrétion horaire de la bile en cc.)	9,5	20	29	17,5
	Glycémie (en gr. $\frac{0}{100}$)	1,19	1,18	1,23	2,04

IV

Variations de la sécrétion urinaire sous l'influence de l'adrénaline administrée en injections intraveineuses continues.

La sécrétion urinaire peut être troublée à divers points de vue par l'adrénaline. C'est là un fait bien connu. Trois points seront seuls envisagés ici.

A. *Variations du débit urinaire.* — Au cours de quelques injections intraveineuses continues, nous avons observé les variations du débit urinaire, après introduction d'une canule dans chacun des deux uretères.

TABLEAU XXII

Variations du débit urinaire

N° du chien	Débit urinaire en cc.				
	Avant l'injection	Pendant l'injection		Après l'injection	
		première demi-heure	deuxième demi-heure	première demi-heure	deuxième demi-heure
670.....	22	4	2	0	0
672.....	50	15	5	5	15
673.....	13,5	6	0		

Pendant l'injection le débit diminue et peut même se tarir, l'effet se continuant parfois dans l'heure qui suit l'arrêt de l'injection. (Tableau XXII).

Samson au cours de ses injections prolongées n'a pas observé de variations de la sécrétion urinaire.

B. — *Production de glycosurie.* — La glycosurie peut s'observer au cours d'injections continues, comme nous l'avons vu souvent pourvu que la dose soit suffisamment grande pour déterminer une élévation importante de la glycémie. TRENDELENBURG a cherché à préciser la valeur de la plus faible quantité d'adrénaline susceptible de provoquer de la glycosurie, et le seuil serait compris entre 0,012 et 0,018 mgr. par kg. / heure. Nous n'avons pas étudié cette question.

C. — *Cétonurie au cours d'injections continues.* — Au cours de nos injections continues d'adrénaline, nous nous sommes proposé de vérifier si l'introduction de ce produit dans l'organisme ne déterminait pas l'apparition des corps cétoniques dans les urines. L'existence d'une acido-cétose a été signalée en effet, après injection d'adrénaline, par quelques auteurs. Ainsi BEUMER avait constaté l'apparition d'acétone et d'acide diacétique dans l'urine des nourrissons ayant reçu 0 mgr. 5 d'adrénaline par voie sous-cutanée. HUBBART et WRIGHT ont observé une élévation du taux des corps cétoniques dans le sang de sujets normaux après injection de la même dose d'adrénaline.

Nous avons pensé qu'en faisant pénétrer le produit par injection intraveineuse, continue, le phénomène pourrait être rendu plus net, étant donné la possibilité d'introduire ainsi des quantités très fortes d'adrénaline sans accidents.

Nos expériences ont été faites sur des chiens à jeun et anesthésiés au chloralose.

Dans une première série d'expériences, nous avons voulu

étudier l'influence de l'anesthésie seule sur la teneur de l'urine en corps cétoniques. Pour cela nous avons effectué les dosages à deux reprises différentes (à quelques jours d'intervalle), chez le même chien à jeun et non anesthésié.

Pour ces dosages, l'urine de 24 heures a été employée. Ensuite nous avons dosé les corps cétoniques dans l'urine obtenue par sondage au cours de l'anesthésie de ces mêmes animaux. Les différences que nous avons trouvées sont résumées dans le tableau XXIII.

TABLEAU XXIII

Influence de l'anesthésie sur le taux des urines en corps cétoniques (teneur en corps cétoniques des urines de 24 heures en mgr. d'acétone p. 1.000).

N° des chiens	Sans anesthésie		Au cours de l'anesthésie au bout de	
	1 ^{er} dosage	2 ^e dosage	1 heure	3 à 4 heures
1.....	22,02	19,86	24,36	39,12
2.....	13,93	12,66	14,46	15,46
3.....	34,56	47,02	38,0	41,5

On voit que les chiffres trouvés au cours de l'anesthésie sont légèrement supérieurs à ceux obtenus les jours précédents chez l'animal non endormi. Nous ne pouvons pourtant pas affirmer que l'augmentation du chiffre d'iode fixé correspond réellement à l'apparition dans les urines de corps cétoniques. En effet elle peut s'expliquer par la présence dans l'urine du chloralose ou de ses dérivés, susceptibles de perturber le dosage. Si, en effet, on ajoute à des urines normales des quantités connues de chloralose, le nombre de cc. d'iode fixés par ces urines au cours du dosage est légère-

ment supérieur à celui constaté avant l'adjonction de chloralose. Le tableau XXIV donne les chiffres correspondant à 6 urines différentes, avant et après addition de chloralose au taux de 1, 2 et 4 grammes par litre. Les différences dues à la présence du chloralose sont de l'ordre de grandeur de celles que nous avons observées chez les chiens anesthésiés.

TABLEAU XXIV

Quantité de chloralose ajouté en gr. ‰	Teneur en corps cétonique des urines en mgr. ‰	
	urine seule	urine + chloralose
1.....	15,73	23,83
1.....	12,66	34,79
2.....	40,29	37,88
2.....	19,86	29,29
4.....	22,02	27,79
4.....	32,2	39,45

Pour étudier l'influence de l'adrénaline sur l'acidose urinaire, 4 chiens ont été injectés pendant 2 à 3 heures avec les doses suivantes : 3 chiens à 0 mg. 2 par kg. / heure ; 1 chien à 0,08 mg. par kg. / heure.

Le début de l'injection a eu lieu une heure environ après l'anesthésie de l'animal. Les quantités d'adrénaline injectées au cours de nos expériences ont oscillé entre 3 mg. 5 et 6 mg. 3, doses beaucoup plus fortes que celles qu'avaient utilisées les auteurs cités plus haut. Les urines ont été recueillies pendant les 24 heures qui suivirent l'expérience. Le tableau XXV renferme les chiffres que nous avons ainsi trouvés.

Dans l'ensemble, les différences observées dépassent nettement celles que nous avons constatées dans nos expériences témoins. Pourtant il convient de souligner que l'aci-

dose ainsi obtenue n'est pas très intense et reste très inférieure à celle observée chez des diabétiques, malgré l'importance des quantités d'adrénaline introduites dans l'organisme.

TABLEAU XXV

Action de l'adrénaline sur l'élimination des corps cétoniques dans les urines

N° des chiens	Dose d'adrénaline injectée en mgr.		Corps cétoniques totaux dans les urines de 24 h. en mgr. par litre			
	par kg./heure	au cours de l'expérience	avant l'injection		après l'injection	
			par litre	par 24 h.	par litre	par 24 h.
1.....	0,08	3,52	47,3	19,8	130,3	45,6
2.....	0,21	6,30	13,9	13,2	106,2	77,7
3.....	0,20	5,60	117,0	13,4	67,6	31,0
4.....	0,21	3,68	43,8	6,0	56,7	22,3

V

Action sur le taux du calcium sanguin des injections intraveineuses continues d'adrénaline

QUESI, ETIENNE et ses élèves, FRITSCH et DAUPLAN ont étudié les variations du *métabolisme du calcium* sous l'influence d'injections d'adrénaline : l'élimination calcique surtout par la voie intestinale, en serait augmentée, au point d'aboutir à une véritable décalcification des animaux réalisant une ostéomalacie expérimentale.

A ces expériences s'opposent les constatations de cliniciens qui ont noté l'amélioration de l'ostéomalaxie (ROSSI) du rachitisme (MARFAN). Expérimentalement RIASOTTI et CARNOT et SLAKN ont constaté une accélération notable de la formation d'un cal osseux chez le chien sous l'influence d'injections d'adrénaline.

Plus récemment, en 1928, A. CASTEX et SCHTEINGART ont dosé le calcium du sang au cours d'épreuves à l'adrénaline. Ils ont observé des modifications très variables, et toujours celles-ci sont sans relation avec l'augmentation du métabolisme de base consécutive à l'introduction du toxique dans l'organisme.

Nos expériences ont porté sur 3 chiens dont deux étaient injectés par voie veineuse périphérique et un troisième à très forte dose par voie veineuse mésentérique. (Chien n° 21).

Les résultats consignés dans le tableau XXVI révèlent des différences qui n'excèdent pas les limites physiologiques.

TABLEAU XXVI

N° du chien	Dose injectée en mgr. par kg./heure	Calcémie - en mgr. ‰	
		avant l'injection	au cours de l'injection
23.....	0,57	117	après 20 min. 113
30.....	0,10	106	après 40 min. 98
			après 70 min. 94
			après 90 min. 93
21.....	0,60	109	après 40 min. 111

VI

Les variations de la résistance globulaire et de la teneur du sang en bilirubine, cholestérol et sels biliaires, sous l'influence des injections intraveineuses continues d'adrénaline.

Avec M. le Professeur agrégé CHABROL, nous avons recouru à la méthode des injections intraveineuses continues d'adrénaline pour étudier *chez l'homme* les effets immédiats que la *spléno-contraction* peut entraîner dans le cycle de la biligénie.

Cette étude touche à d'importants problèmes de physiologie expérimentale que l'on a abordés depuis longtemps en administrant l'adrénaline chez le chien, par voie veineuse, et chez l'homme par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Nous avons étudié les oscillations de la résistance globulaire, de la courbe des pigments, des sels biliaires et du cholestérol.

Nos investigations ont porté sur 15 sujets, que nous répartirons en 4 groupes :

- 3 sujets normaux. (Obs. IV, VI, XI) ;
- 6 malades hépatiques sans grosse rate. (Obs. V, VII, VIII, XIV, XV, XVI) ;
- 4 malades porteurs d'une grosse rate. (Obs. I, X, XII, XIII) ;
- 2 malades anémiés sans splénomégalie. (Obs. III, IX).

A. — VARIATIONS DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE

Nous n'avons enregistré une modification de la résistance des hématies, que chez deux malades sur ces 5 sujets étudiés.

De ces deux femmes, l'une était atteinte d'un ictère hémolytique avec grosse rate, l'autre d'anémie pernicieuse sans splénomégalie.

La première observation (obs. I) est particulièrement intéressante car notre malade n'avait pas en temps habituel une fragilité globulaire appréciable. Ce fut l'épreuve de l'adrénaline qui la révéla.

Voici les chiffres que nous avons successivement trouvés :

— 1 jour avant l'injection	$H_1 = 4,6$;	$H_2 = 3,8$;	$H_3 = 2,8$
— 1 heure après la fin de l'injection	$H_1 = 5,3$;	$H_2 = 4,8$;	$H_3 = 3,8$
— 3 h. 30 après l'injection.....	$H_1 = 5,2$;	$H_2 = 4,8$;	$H_3 = 3,8$
— 21 jours après.....	$H_1 = 4,6$;	$H_2 = 3,8$;	$H_3 = 2,8$
— 1 mois 9 jours après	$H_1 = 4,6$;	$H_2 = 3,8$;	$H_3 = 2,8$

Dans la deuxième observation (III) la fragilisation des globules rouges se manifesta dans de plus faibles limites :

— avant l'injection	$H_1 = 4,6$;	$H_2 = 4,0$;	$H_3 = 3,4$
— pendant l'injection.....	$H_1 = 5,0$;	$H_2 = 4,4$;	$H_3 = 3,8$
— à la fin de l'injection.....	$H_1 = 5,0$;	$H_2 = 4,6$;	$H_3 = 3,8$

Il convient de noter que chez trois autres malades présentant une grosse rate, atteints respectivement d'un ictère syphilitique, de paludisme chronique, et d'anémie splénique pernicieuse en voie d'amélioration, l'épreuve de l'adrénalinémie resta complètement sans effet sur la résistance des hématies. On trouvera les détails aux observations de I à XVI.

Ces faits sont en désaccord avec les constatations d'un auteur italien PESERICO qui a observé chez 14 sujets sur 15 la diminution de la résistance globulaire après injection intramusculaire, et encore le quinzième se comporta comme les autres après une 2^e injection d'adrénaline. Sur 21 spléno-

mégaliqnes soumis à la même épreuve, tous réagirent par une diminution de la résistance globulaire à l'exception de 2 ictères hémolytiques — fait paradoxal — qui pourtant avaient réagi par une spléno-contraction évidente et une forte polyglobulie de chasse. Une malade splénectomisée ne fit pas de polyglobulie et on ne constata pas dans son sang de variations de la résistance globulaire. FIESCHL, au contraire, une fois sur trois individus normaux voit baisser la résistance de ses globules après injection d'adrénaline.

Ajoutons, enfin, qu'au cours d'expériences de contrôle nous n'avons pas obtenu la fragilité globulaire en introduisant l'adrénaline par voie intramusculaire.

B. — VARIATIONS DE LA CHOLÉMIE PIGMENTAIRE

Nous n'avons noté un accroissement de la bilirubinémie qu'une fois sur 15, (tableau XXVII) chez notre malade atteinte d'ictère hémolytique avec grosse rate : cette élévation fut fort nette une heure après l'injection : de 0 gr. 20 ‰ le taux des pigments monta à 0 gr. 40 ‰.

Nous en eûmes le soir même le reflet clinique en constatant que les conjonctives et les téguments avaient foncé de manière appréciable. La bilirubine sanguine resta au taux de 400 mg. pendant 13 jours et retomba 25 jours après l'injection à 71 mg.

Inversement il est assez curieux de souligner que chez trois autres malades atteints respectivement d'anémie pernicieuse, de dermite professionnelle et de cirrhose hypertrophique, le chiffre des pigments subit une décroissance et non une augmentation à la suite de l'injection d'adrénaline. Ils avaient cependant présenté une polyglobulie de chasse des plus nettes, qui s'établit pour l'un d'eux par un enrichissement momentané de 1.380.000 globules rouges.

Chez nos autres sujets la courbe des pigments biliaires n'a subi aucune oscillation. Remarquons que pour trois d'entre

eux (obs. XIV, XV : XVI) les prises de sang ont été renouvelées à plusieurs reprises dans les heures qui ont suivi l'injection d'adrénaline.

Dans leur ensemble nos résultats sont en complet désaccord avec les constatations de DROUET (de Nancy), pour qui la cholémie adrénalinique serait constante : le maximum de cette élévation se produirait vers la 45^e minute ; sa persistance au delà de 1 h. 30 fournirait un test précieux pour le diagnostic d'insuffisance hépatique.

En fait, nous n'observons cette élévation du taux de la bilirubine sanguine qu'une fois sur 12 lorsque le toxique est administré par voie veineuse. Peut-être faut-il chercher la raison de ce désaccord dans les différences de technique, qui ont été employées pour le dosage des pigments ; DROUET utilise la photométrie et la méthode indirecte de HIJMAN VAN DEN BERGH, alors que nos résultats sont basés sur la lecture de la diazo-réaction-limite.

D'ailleurs, un auteur allemand SCHENK, au cours de cette épreuve, n'a pas constaté lui non plus de variations de la bilirubinémie, sauf dans un cas d'ictère hémolytique, comme pour notre observation V ;

La cholémie adrénalinique est-elle le reflet d'une biligénie extra-hépatique et splénique comme le pense DROUET ? Il ressort de nos travaux qu'elle n'est point contemporaine de la polyglobulie de chasse que l'on peut déterminer par la spléno-contraction adrénalinique. A cet égard elle diffère de la fragilité globulaire, que nous avons pu extérioriser chez une malade atteinte d'ictère chronique splénomégalique.

C. — VARIATION DU CHOLESTÉROL SANGUIN ET DES SELS BILIAIRES

L'hypercholestérinémie adrénalinique a été étudiée chez l'homme par KAJIMURA, S. OKAYOMA et ZARSCKI (1929),

TABLEAU XXVII

Action sur la bilirubinémie, la cholémie et la cholestérolémie de l'adrénaline en injection intraveineuse continue chez l'homme

No Diagnostic	Dose totale d'Adréнал.	Durée	Bilirubine en gr. ‰		Sels biliaires en gr. ‰		Cholestérol en gr. ‰	
			avant	après	avant	après	avant	après
Obs. I. Ictère hémolytique.	1,31	1 h. 35	0,20	0,40				
Obs. III. Anémie pern.	0,73	60 m.	0,04	0,025	0,02	0,016	1,50	1,50
Obs. IV. Sujet normal.	0,28	1 h. 26	0,025	0,016				
Obs. V. Citthrose hypertrophique.	0,286	53 m.	0,028	0,025			1,07	1,07
Obs. VI. Sujet normal.	0,319	1 h. 14	0,016	0,016			1,76	1,76
Obs. VII. Lymphosarcome généralisé.	0,337	1 h. 9	0,028	0,020			1,07	1,07
Obs. VII. Syphilis hépat.	0,364	1 h. 30	0,016	0,016			1,25	1,35
Obs. IX. Anémie pern.	0,151	1 h. 20	0,025	0,025				
Obs. X. Ictère catarrhal avec grosse rate.	0,213	1 h. 24	0,33	0,33	0,06	0,056	1,25	1,25
Obs. XI. Sujet normal.	0,562	1 h. 5	0,012	0,012	0	0	1,75	1,70
Obs. XII. Anémie splénique.	0,73	1 h. 45	0,016	0,016	0	0	1,48	1,48
Obs. XIII. Paludisme ancien : grosse rate.	0,821	1 h. 50	0,020	0,020	0	0	1,36	1,36
Obs. XIV. Cirrhose hypertrophique.	0,432	1 h.	0,033	0,028	0	0	2,30	2,30
Obs. XV. Cirrhose hypertrophique.	0,394	1 h.	0,048	0,048				
Obs. XVI. Cirrhose hypertrophique.	0,33	1 h. 5	0,066	0,066	0	0	1,50	1,50

NEUMARK, par BENHAMOU (1934). D'autres auteurs, HIMUNICH et SPIERS pour qui la lipémie est augmentée par les injections d'adrénaline, n'auraient observé que des variations irrégulières de la cholestérinémie.

Ce problème a été abordé par SAMSON au cours de ses injections prolongées chez le chien : il a constaté une hypercholestérinémie de 90 à 120 mg. pour 100 cc. dont le maximum est entre la 12^e et la 24^e heure après le début de l'injection. Puis le taux du cholestérol revient à la normale.

Avec MM. A. BAUDOUIN, Henri BÉNARD et J. LEWIN nous avons repris cette étude expérimentale à l'aide des injections continues.

Six chiens ont été utilisés pour cette série d'expériences. Ils ont été répartis en trois groupes de deux animaux. Le premier groupe a reçu une dose relativement faible d'adrénaline : autour de 0 mg. 04 par kg. et par heure. Une dose moyenne a été injectée aux deux chiens suivants (environ 0 mg. 13 par kg./heure). Les animaux du troisième groupe ont reçu une dose très forte d'adrénaline : 0 mg. 5 environ par kg./heure. Le tableau XXVIII montre les résultats obtenus. Les chiffres de cholestérol, pendant l'injection, ne diffèrent pas notablement de ceux trouvés avant l'expérience. Les différences en plus ou en moins oscillent dans les limites des erreurs d'expériences.

Nous avons repris la même étude chez l'homme en collaboration avec M. CHABROL, et nos constatations ont été également négatives ; le taux du cholestérol sanguin reste immuable au cours des injections continues chez l'homme. (Tableau XXVII).

Il en est de même pour le taux des *sels biliaires*. Il convient toutefois de noter que chez le malade dont la cholémie pigmentaire tomba de 0,04 à 0,025 gr. ‰ de bilirubine, le chiffre de l'acide cholalique passa durant le même laps de temps de 0,02 à 0,016 gr. ‰. (Tableau XXVII).

TABLEAU XXVIII

N° du chien	Dose injectée en mgr. par kg./heure	Cholestérinémie en gr. ‰	
		avant l'injection	au cours de l'injection
24.....	0,04	1,20	après 30 min. 1,42
26.....	0,047	0,83	après 45 min. 0,76
3.....	0,136	1,01	après 120 min. 0,92
5.....	0,120	1,92	après 30 min. 1,82
20.....	0,45	1,00	après 30 min. 1,10
22.....	0,51	1,20	après 50 min. 1,36

Dans l'ensemble il ressort de nos constatations que la spléno-contraction par injection continue d'adrénaline n'entraîne pas de perturbations humorales considérables.

On nous objectera peut-être que la dose d'adrénaline employée dans nos expériences, était moitié moindre que la quantité administrée dans les travaux ci-dessus relatés. Au lieu de 1 mg. nous avons injecté de 3/10 à 6/10 de mgr. dans l'ensemble, sauf dans l'observation de notre malade atteinte d'ictère hémolytique avec grosse rate, qui reçut en 90 minutes la dose de 1 mg. 31. Sans doute, mais c'est par voie veineuse et non plus par voie intramusculaire que l'adrénaline a été injectée. Elle prouva aussitôt sa puissance par le degré de la splénocontraction chez nos sujets porteurs d'une grosse rate, par l'importance de la chasse globulaire, 300.000, 1.000.000, chiffres égaux ou supérieurs dans leur ensemble à ceux que l'on obtient d'ordinaire en injectant l'adrénaline par voie musculaire à la dose de 1 mg. En outre, elle détermine une hyperglycémie très nette et surtout nous avons toujours augmenté la dose jusqu'à obtention d'une élévation tensionnelle de 1 ou 2 cm. de Hg. condition que ne remplissent pas en général les injections sous-cutanées ou intramusculaires.

VII

Variations du taux des albumines et de l'urée du sérum sanguin, sous l'influence des injections intraveineuses continues d'adrénaline.

Divers auteurs ont constaté des troubles variables et contradictoires de l'élimination azotée après injection d'adrénaline. Les travaux sont très nombreux et ont utilisé des injections uniques ou répétées par voie sous-cutanée. Signalons seulement que M. MARIE a constaté l'élévation du taux de l'urée sanguin chez des lapins injectés.

Avec MM. BAUDOUIN, Henri BÉNARD et J. LEWIN, nous avons repris la question, mais, pour notre part, seules les variations de l'urée sanguine ont été recherchées. Trois chiens ont reçu la forte dose de 0 mg. 2 par kg./heure. Dans ces conditions nos animaux firent une hyperglycémie très nette (le chien 108 de 0,92 à 2,02 gr. ‰: le chien 109, de 0,86 à 1,32 et le chien 106, de 0,89 à 2,18 gr. ‰). Par contre la teneur en urée n'a pas subi de variations notables.

La lecture du tableau XXIX ne fait ressortir que des variations dont l'ordre de grandeur est celle des erreurs d'expériences.

Les mêmes conclusions découlent de l'observation clinique de quelques cas que nous avons suivis avec M. CHABROL et que nous résumons dans le tableau XXX.

TABLEAU XXIX

N° du chien	Doses en mgr. par kg./heure	Urée sanguine en grammes ‰			
		avant l'injection	au cours de l'injection, au bout de		
			30 min.	1 heure	2 heures
106.....	0,2	0,33	0,38	0,37	0,35
108.....	0,2	0,40	0,39		0,40
109.....	0,2	0,42	0,45	0,47	0,48

TABLEAU XXX

*Action sur l'urée et les protides sanguines
de l'adrénaline en injection intraveineuse continue*

Observations Diagnostic	Doses en mgr. par kg./heure	Durée	Urée sang. ‰		Albumine par réfractométrie gr. ‰	
			avant	à la fin	avant	à la fin
Obs. V. Cirrhose hypertrophique.	0,286	53 m.	0,17	0,17	80,7	77,2
Obs. VI. Sujet normal.	0,319	1 h. 14	0,20	0,20	87	88,2
Obs. VII. Lymphosarcome.	0,337	1 h. 9	0,70	0,70	51,4	52,5
Obs. VIII. Syphilis hépatique.	0,364	1 h. 30			68,6	67,5
Obs. X. Ictère catarrhal avec grosse rate.	0,213	1 h. 24			63,5	65,2
Obs. XI. Spiroch. guérie. Sujet normal.	0,562	1 h. 5			78,9	77,8
Obs. XII. Anémie splénique.	0,73	1 h. 30	0,30	0,30	82,5	80,7
Obs. XIII. Paludisme grosse rate.	0,821	1 h. 50	0,28	0,28	67,5	67,5
Obs. XIV. Cirrhose hypertrophique.	0,432	1 h.	0,27	0,25		
Obs. XVI. Cirrhose hypertrophique	0,33	1 h. 5	0,15	0,15		

Nous avons en outre étudié les variations de l'indice réfractométrique du sérum de nos malades. De la lecture des chiffres, renfermés dans le tableau XXX, il résulte que les albumines subissent des augmentations ou des diminutions assez notables, sans que l'on dégage clairement les raisons de ces contradictions.

L'augmentation du taux des albumines a été constatée après injection sous-cutanée d'adrénaline par SCHENK qui en donne l'interprétation suivante : l'hypertension adrénalinique déterminerait la transsudation des parties les moins denses du sérum à travers les parois vasculaires, et par suite un accroissement de la concentration du sang. La polyglobulie en serait également un autre témoin, ainsi que l'élévation du taux de l'extrait sec et par suite l'accroissement de la viscosité du sang.

VIII

La spléno-contraction et les variations de la formule sanguine sous l'influence des injections intraveineuses continues d'adrénaline chez l'homme.

L'augmentation du nombre des globules rouges et des globules blancs sous l'influence des injections sous-cutanées ou intramusculaires d'adrénaline a fait l'objet de nombreuses recherches, dont nous ne saurions donner ici l'exposé détaillé et que l'on trouvera dans l'ouvrage de M. le P^r L. BINET sur *la Rate, organe réservoir*.

Nous avons cru intéressant de rechercher les modifications de la formule sanguine au cours de nos injections intraveineuses continues. Seize malades ou sujets sains ont été étudiés, quelques-uns d'entre eux étaient porteurs d'une grosse rate (obs. I, X, XII, XIII). Cette épreuve nous servait de test pour essayer d'interpréter le rôle de la rate dans certaines variations d'éléments constituant du sang.

Les numérations globulaires ont été pratiquées à des temps divers. Tantôt la numération était faite à la fin de chaque période avant le changement de vitesse du débit ; tantôt la vitesse variait peu et les prélèvements étaient effectués au bout de 5 minutes, 15 minutes, 1 heure et à la fin de l'injection. Ces différences résultaient, comme nous l'avons dit,

du fait que les malades étaient étudiés pour la recherche du seuil hyperglycémiant et du seuil hypertensif.

On trouvera dans les observations *in extenso*, le détail des vitesses et les circonstances des prises de sang.

*
* *

La spléno-contraction a été évidente chez nos quatre splénomégaliques. Au bout d'un temps variable de 5 à 10 minutes et pour de faibles doses, la rate a disparu derrière les fausses côtes, pour ne redevenir palpable qu'après l'arrêt de l'injection, en 5 à 6 minutes environ.

A vrai dire, l'injection continue ne fut pas sans incidents chez ces malades. Ainsi dans l'observation I la rate qui débordait le rebord costal de trois travers de doigts, se rétracta pendant l'injection et subit un accroissement de volume après l'arrêt. En même temps survinrent des vomissements, de la fièvre, et nous attribuâmes tous ces accidents à une libération de produits toxiques contenus dans cette rate malade.

Nous avons également observé pendant quelques heures de l'hyperthermie chez le malade de l'observation XIII, qui était porteur d'une *grosse rate paludéenne*. Des faits analogues ont été observés par SCHENK chez un ictère hémolytique après injection sous-cutanée d'adrénaline. L'auteur attribue la céphalée gravative qu'ont présentée ses malades à la libération de toxines par la rate, car ces troubles ne réapparurent pas après splénectomie. Nous nous demandons cependant s'il ne convient pas plutôt d'invoquer pour la céphalée, du moins, la vasodilatation cérébrale.

Mais le point intéressant réside dans la grande sensibilité de la rate à l'adrénaline, puisqu'elle s'est contractée nettement sous l'influence de doses peu actives sur la glycémie et sûrement inefficaces sur la pression.

*
* *

Le taux des globules rouges et des globules blancs s'est accru presque dans tous les cas, particulièrement chez les splénomégaliques :

a) *Malades porteurs de grosse rate :*

— obs. I	augmentation de	520.000 G. Rouges	et de	1.600 G. Blancs
— obs. X	»	1.680.000	»	1.500 »
— obs. XII	»	1.400.000	»	2.600 »
— obs. XIII	»	1.700.000	»	1.400 »

Dans ces quatre cas il est indiscutable que la splénocontraction doit revendiquer sa part dans la production de ces accroissements considérables des globules rouges et des leucocytes.

b) *Malades atteints d'affections hépatiques sans grosse rate :*

— obs. II	augmentation de	260.000 G. Rouges	et de	200 G. Blancs
— obs. V	»	620.000	»	400 »
— obs. VII	»	1.780.000	»	300 »
— obs. VIII	»	460.000	»	800 »
— obs. XIV	»	1.480.000	»	1.400 »
— obs. XV	»	680.000	»	600 »
— obs. XVI	»	160.000	»	600 »

La polyglobulie est ici moins forte, et surtout la leucocytose est très peu marquée.

c) *Malades atteints d'anémie pernicieuse sans gros foie ni grosse rate :*

— obs. III	augmentation de	80.000 G. Rouges	et de	500 G. Blancs
— obs. IX	»	1.120.000	»	1.200 »

d) *sujets normaux :*

— obs. IV	»	1.380.000	»	900 »
— obs. VI	»	820.000	»	400 »
— obs. XI	»	880.000	»	1.600 »

La polyglobulie est ici importante, la leucocytose est moins marquée que chez les splénomégaliques.

Nous avons tenu à donner nos résultats. Certes la tech-

nique spéciale que nous avons employée ne nous a en rien permis d'ajouter aux connaissances déjà acquises. Quelques points méritent cependant d'être soulignés.

La leucocytose a été extrêmement variable, mais c'est là un fait bien connu, bien qu'il soit d'interprétation difficile.

La polyglobulie bien mise en évidence par PAGNEZ, COSTE et ESCALIER, a par contre été toujours nette.

Enfin et surtout les injections continues nous ont fait nettement sentir combien la rate est sensible à l'adrénaline, puisqu'elle se contracte pour des doses inactives sur la pression.

IX

Variation du Métabolisme Basal sous l'influence de l'adrénaline administré en injections intraveineuses continues.

Bien que nous n'ayons pas étudié ce sujet, il nous paraît intéressant de rapporter des recherches qui ont appliqué la méthode des injections continues à l'étude des variations du métabolisme basal sous l'influence de l'adrénaline.

C. F. CORI et BUCHWALD, en 1931, ont étudié ces modifications sur des sujets sains, des étudiants en médecine, dont ils suivaient par ailleurs les variations de la glycémie et de la pression artérielle, comme nous l'avons déjà exposé plus haut. Ils ont ainsi constaté que la dose de 0,003 mg. par kg. /heure amène une augmentation de la production de chaleur, déjà appréciable au bout de 6 minutes d'injection. Puis le taux du métabolisme basal(1) s'élevait progressivement pendant toute la durée de l'expérience. C'est ainsi que dans un cas il était augmenté de 13,6 % à la fin de l'injection.

Le retour à la normale s'effectue avec rapidité en 15 minutes dans deux cas et dans deux autres en 30 minutes.

Chez deux sujets une dose de 0,0015 mg. par kg. /heure ne détermina aucun changement dans la valeur du métabolisme.

(1) Le métabolisme était mesuré par la méthode de BENEDIKT.

Faut-il attribuer à l'adrénaline l'élévation rapide des premières minutes d'injection ? Les auteurs hésitent à l'affirmer, car une telle augmentation précoce fut suivie dans un cas d'une chute de 2 % de sa valeur à la fin de l'injection. Mais cependant ils mettent hors de cause la possibilité de mouvements musculaires susceptibles d'accroître le nombre des calories utilisées.

Ils rapprochent de leurs expériences les travaux de BOOTHBY et SANDFORD qui, expérimentant sur des chiens, ont observé des élévations de 12 à 33 % avec des doses comprises entre 0,036 et 0,15 mg. par kg./heure. L'arrêt de l'injection est suivi d'un retour, d'abord rapide, puis plus lent à la normale.

Si l'on compare les taux d'adrénaline utilisés chez le chien à ceux qui sont efficaces chez l'homme, il ressort l'existence d'une grande sensibilité à l'adrénaline de l'homme : chez lui des doses actives ne dépassent par le $\frac{1}{20}$ ou le $\frac{1}{50}$ des taux nécessaires pour l'animal. Nous retrouvons là un fait qui est indiscutable pour la pression artérielle et la glycémie.

X

Tolérance et conséquences lointaines des injections intraveineuses, continues d'adrénaline chez le chien.

Avant de passer à l'étude pharmaco-dynamique de l'adrénaline chez l'homme et éventuellement aux applications thérapeutiques, il convenait d'étudier la tolérance de l'animal pour les injections intraveineuses continues de fortes doses d'adrénaline.

Au cours de nos *expériences sur le chien*, il nous est arrivé de constater des *accidents*, épistaxis et même œdème subaigu du poumon (émission d'une expectoration mousseuse et râles fins à l'auscultation), mais ces expériences ont pu être poursuivies sans aucun traitement spécial. Ces complications ne sont d'ailleurs survenues que lors de l'injection de doses très fortes (0 mg. 5 et plus par kg. et par heure).

Nous n'avons pas cru devoir reprendre l'étude complète de la toxicité adrénalinique. Nous nous sommes bornés à suivre des chiens traités par des doses très supérieures aux doses considérées comme mortelles.

Classiquement la dose mortelle chez le chien est de 0 mg. 33 par kg. de poids, en injections intraveineuses brutales et de 5 à 6 mg. par kg. par voie sous-cutanée.

Voici nos expériences : toutes sur des chiens anesthésiés au chloralose.

Chien 48 : 20 kg. En 2 h. 20 minutes injection de 5,5 mgr. d'adrénaline, donc 0,117 mg. par kg./heure. En cours d'expérience, écoulement séro-sanglant par les narines. Le chien a survécu plusieurs jours. Il est mort d'infection.

Chien 49 : 19 kg. En 1 h. 30 injection de 5,4 mg. d'adrénaline. donc 0 mg.189 par kg./heure. En cours d'expérience. écoulement séro-sanglant par les narines pendant 5 minutes. Puis sommeil normal. Mort au bout de 4 jours, imputable en partie au mauvais état du chien antérieurement à l'expérience.

Chien 73. 10 kg. En 45 minutes injection de 7 mg. 2, soit 0,96 mg. par kg./heure. Sommeil normal. Le lendemain le chien infecté ne peut plus marcher. Mort deux jours après l'injection.

Chien 74. 3 kg. En 1 heure injection de 6 mgr. 2, soit 0,67 mgr. par kg.-heure. Sommeil normal. Très bon état. Sert par la suite à 6 autres expériences (injection d'adrénaline, d'insuline etc...). Est sacrifié après la 7^e expérience, sept semaines après l'injection massive.

Chien 76. 7 kg. Injection de 6 mg. en 1 heure, soit 0,857 mgr. par kg./heure. Sommeil normal. Bon état les jours suivants. Mort au bout de 19 jours.

L'interprétation de ces faits n'est pas toujours aisée, en raison des conditions défectueuses dans lesquelles vivaient les chiens en expérience. Nous avons considéré que les doses massives injectées étaient bien tolérées dès que la survie dépassait plusieurs jours, les accidents proprement adrénaliniques étant d'ailleurs très précoces.

La toxicité d'un produit étant en effet souvent parallèle à l'intensité de ses propriétés physiologiques, il convient d'être très prudent dans l'emploi clinique de l'adrénaline et de surveiller avec attention les variations de la pression artérielle.

Un autre point reste à discuter puisque notre intention est d'employer en thérapeutique les injections continues

d'adrénaline. Il faut envisager la possibilité de l'*athérome* créé par les injections d'adrénaline. On connaît les célèbres expériences de JOSUÉ, et récemment M. A. C. MARIE signalait que des injections d'adrénaline, à condition d'être répétées régulièrement pendant plusieurs semaines, provoquaient une augmentation considérable de la quantité du cholestérol dans le tissu de la crosse de l'aorte, bien avant l'apparition de tout athérome, sans que par ailleurs se fussent observées des variations notables du cholestérol sanguin. Certes SAMSON dans ces expériences d'injections prolongées pendant des durées de plusieurs jours a bien observé une élévation du cholestérol sanguin. Mais avec des doses totales d'adrénaline considérables (de 59 à 246 mg. d'hydrochloride d'adrénaline, et d'ailleurs, même dans ces cas, il n'a pas observé de lésions aortiques), nous ferons également remarquer que l'athérome adrénalinique n'a jamais été obtenu que chez le lapin et pour des doses infiniment supérieures à celles qui seraient employées en thérapeutique. Rappelons en outre qu'il s'agit de médio-calcosé et nullement des lésions de la tunique interne qui constituent l'athérome de l'homme. Pour toutes ces raisons la crainte de voir survenir de l'athérome après des injections thérapeutiques d'adrénaline, nous paraît absolument à écarter (1).

Faut-il craindre des lésions d'autres organes ? SAMSON, au cours des expériences dont nous venons de parler, a constaté des lésions importantes du foie, des reins, des surrénales et de l'hypophyse, tandis que les poumons, le pancréas, la rate, l'aorte et les muscles lisses ou striés étaient normaux. Le foie offrait des lésions de surcharge graisseuse débutant et prédominant dans les cellules qui entourent la veine centro-

(1) Rappelons, à ce propos, des observations relativement récentes où l'adrénoline fut administrée sans inconvénient régulièrement à des malades, asthmatiques même hypertendus et en quantités considérables (2.000 mgr d'adrénoline en 2 ans (ETIENNE, RICHARD et CLAUDE), 2172 injections d'un demi-milligramme en 18 mois (PAGNIEZ et ESCALIER) entre autres).

lobulaire : au début ce sont de simples gouttelettes de graisse, plus tard le parenchyme noble est remplacé par du tissu graisseux. Les reins étaient atteints de la même surcharge graisseuse, surtout dans les cellules de l'anse de Henle. Le cortex des surrénales était altéré à en juger par les réactions tinctoriales : la sécrétion endogène de l'adrénaline paraissait tarie. Enfin le lobe antérieur de l'hypophyse montrait un arrêt de la sécrétion des cellules chromophobes, tandis que les cellules alpha avaient une réaction acidophile très accusée et que les cellules basophiles étaient diminuées dans leur nombre et dans leur taille. L'auteur estime qu'il faut incriminer un rôle toxique ou dégénératif de l'adrénaline

A vrai dire dans nos essais thérapeutiques nous sommes restés bien en deçà des doses employées par SAMSON ; et ces lésions ne paraissent pas devoir faire rejeter l'emploi de l'adrénaline.

CHAPITRE II

RECHERCHES SUR L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE DE L'ADRÉNALINE ADMINISTRÉE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES CONTINUES

L'adrénaline par son pouvoir cardio-tensionnel, connu presque dès sa découverte une grande vogue thérapeutique. C'était le médicament tout désigné des hypotensions, des collapsus cardiaques, que ces troubles soient spontanés ou relèvent de causes traumatiques ou chirurgicales.

Cependant il n'a pas tenu tous les espoirs qu'avaient mis en lui les premiers chercheurs. La voie intraveineuse était trop brutale et ses résultats vraiment trop fugaces pour faire passer sur ses dangers. L'administration par la voie intramusculaire ou sous-cutanée sans grand péril immédiat se révélait d'activité infiniment moindre (1). Et encore cette méthode comporte-t-elle souvent des accidents locaux de gravité diverse (BUONOMO LA ROSSA, CORONA, GRASSO, NEUWEILLER.)

Aussi eut-on l'idée, de divers côtés, de faire pénétrer le produit lentement en injection continue dans les veines. Citons entre autres FRIEDEMANN, HODDICK, KROLL, Marcel LABBÉ et BOULIN, DESMARET. Mais leur technique reposait sur l'emploi de goutte-à-goutte.

Nous avons donc pensé avec MM. A. BAUDOUIN, H. BÉ-

(1) Si parfois, en effet, le résultat thérapeutique a pu être favorable, comme dans l'observation de MM. F. RATHERY et BORDET (1920), qui ont traité, avec succès par l'adrénaline des vomissements incoercibles de la grossesse, il n'en reste pas moins vrai que le produit est resté presque sans action sur la pression artérielle.

NARD et J. LEWIN qu'il serait intéressant d'appliquer notre méthode au traitement des chocs traumatiques et chirurgicaux ou des collapsus cardio-vasculaires.

Aussi notre premier soin fut-il d'observer chez le chien mis en état d'hypotension par un choc peptonique les effets des injections lentes et continues de doses exactement calculées. Ces recherches qui font l'objet de notre premier chapitre, nous ont encouragés à en tenter l'application thérapeutique.

Nous choisîmes dans ce dessein, des malades porteurs d'affections très graves mis en état de choc par une importante opération telle que la gastrectomie. Nos premiers essais nous obligèrent vite à descendre très au-dessous des plus faibles doses actives chez l'animal. Depuis nous avons adopté le principe de partir d'une dose minime et d'augmenter progressivement la vitesse en suivant la pression artérielle.

Telle est en raccourci la technique que nous proposons et dont nous étudierons l'adaptation au traitement du choc chirurgical ou du choc obstétrical. Les résultats favorables que nous rapporterons nous donnent grand espoir sans nous faire oublier toutefois que c'est là une méthode active dont il convient d'user avec prudence.

I

Les injections intraveineuses continues d'adrénaline au cours du choc peptonique chez le chien

Au cours de nos recherches expérimentales sur la pharmacodynamie de l'adrénaline en injections continues, nous avons étudié avec MM. A. BAUDOUIN, Henri BÉNARD et J. LEWIN, les effets de ce mode d'administration de l'adrénaline chez le chien en état de choc peptonique.

Nos animaux, anesthésiés au chloralose (0 gr. 10 par kg. de poids) ont reçu par injection brusque dans une veine une solution concentrée de peptone à la dose classique de 0 gr. 25 par kg.

Trois séries d'expériences différentes ont été faites après la réalisation de ce choc peptonique (tableau XXI).

TABLEAU XXI

Action sur l'hypotension du choc peptonique des injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline seules ou associées à des injections brèves et massives.

Groupe d'expériences	N° du chien	Doses d'adrénaline		Observations
		Injection continue en mgr. par kg./heure	Injection rapide discontinuée associée	
1) Injection continue seule.	39	0,6		Retour à pression de départ avant choc puis hypertension.
	40	0,5		<i>idem.</i>
	41	0,09 pendant 9 m. 0,144 pendant 30 m.		Retour à pression antérieure au choc.
	45	0,25		Accentuation de la pression différente.
	85	0,10		Mort rapide dans l'hypotension.
	86	0,13		Pression remonte lent.
2) Injection discontinuée associée à l'inject. continue.	46	0,12	0,10 mgr. Soit 0,007 par kg. avant inj. continue.	Mort rapide dans l'hypotension.
	47	0,126.	Inj. continue est précédée puis coupée à 3 reprises d'inj. rapide dans la veine de 1/10 mgr., soit 0,008 par kg.	La pression se relève rapidement. Grande pression différentielle.
3) Inj. discontinuée seules.	43		0,2 soit 0,007 par kg. 1) 4 m. après inj. de peptone. 2) 31 m. après inj. 3) 32 m. après inj.	L'élévation de la pression se fait lentement par paliers.
	42		0,2 (soit 0,009) par kg. 2 m. après inj. de peptone.	Mort de l'animal, 30 secondes après la dernière injection d'adrénaline.
				Petit clocher hypertensif sans action durable sur la pression ; survie.

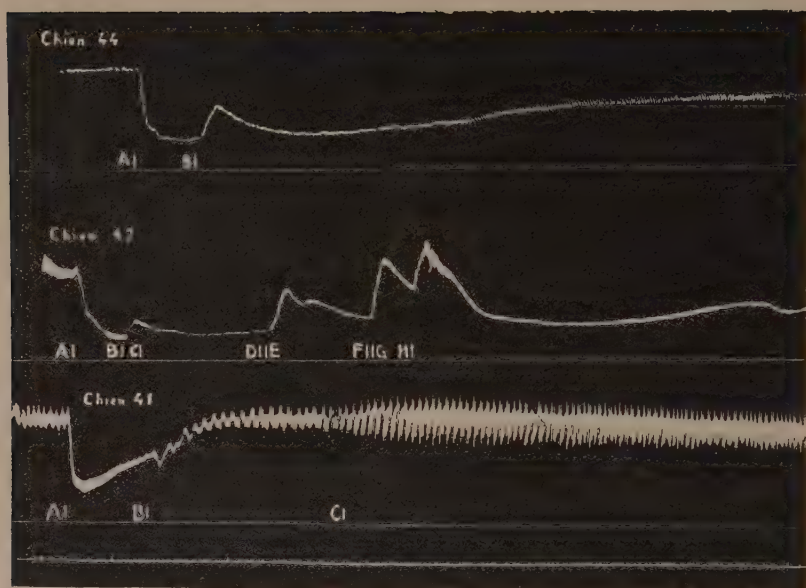


FIG. 4. — Expériences n° 44, 47 et 41.

LÉGENDE DES GRAPHIQUES DES CHIENS 44 47 et 41.

Chien 44 :

1^{re} ligne : tracé de la pression artérielle fémorale. 2^e ligne : O de pression.

En A : injection de peptone ; en B : injection unique d'adrénaline.

Chien 47 :

1^{re} ligne : tracé pression artérielle fémorale. 2^e ligne : ligne de O de pression.

En A : injection de peptone ; en B : injection continue d'adrénaline ; en C : injection massive d'adrénaline ; en D : interruption de l'injection continue ; en E : injection massive d'adrénaline et reprise de l'injection continue ; en F : arrêt de l'injection continue ; en G : injection massive et reprise de l'injection continue ; en H : 4^e injection massive d'adrénaline.

Chien 41 :

1^{re} ligne : tracé de pression artérielle fémorale ; 2^e ligne : ligne du O de pression ; en A : injection de peptone ; en B : injection continue d'adrénaline ; 0,09 mgr. par kg./h ; en C : accélération de la vitesse : 0. mgr. 144 par kg./heure ; en D : arrêt de l'injection continue.

Ligne du temps : en demi-minutes.

Un premier groupe de six chiens a été soumis à la seule injection continue d'adrénaline. Les doses d'injection ont été variables allant de 0 mg. 09 à 0 mg. 6 par kg. et par heure. Dans un cas, dont nous donnons le graphique (chien n° 41), nous avons d'abord pendant 9 minutes injecté 90 millièmes de mgr. par kg./heure, puis l'accélération de la vitesse nous a donné un débit de 144 millièmes de mg. par kg./heure, mettant ainsi en évidence la proportionnalité de l'hypertension adrénalinique à la dose injectée.

L'infusion continue était instituée après la chute tensionnelle du choc : tantôt nous avons attendu que la pression se fût relevée d'elle-même et stabilisée, mais à une valeur inférieure à la pression antérieure à l'injection de peptone ; tantôt nous avons commencé l'injection quelques secondes après la réalisation de l'hypotension peptonique.

Sur ces 6 animaux, trois ont réagi nettement par l'augmentation de la pression au bout d'un temps variable mais voisin de 50 secondes (54, 45, 54 secondes). Ce délai est très comparable à celui que nous avons obtenu dans nos expériences antérieures sans choc peptonique. Dans deux cas (chiens 41 et 40), la pression est restée à une valeur égale ou supérieure de 4 cm. de Hg à la pression initiale. Pour le chien 39 par contre, elle n'a atteint la valeur de départ qu'au bout de 5 minutes pendant lesquelles elle est restée en plateau à 4 cm. de Hg au-dessous du tracé antérieur au choc. Ensuite elle s'élève progressivement à un chiffre supérieur de 3 cm. de Hg à la tension initiale.

Chez ces trois animaux, les doses utilisées pour réduire l'hypotension ont été plus ou moins élevées : avec 0 mg. 09 par kg. et par heure, la pression est remontée chez le chien 41 à sa valeur initiale ; chez les chiens 39 et 40, des doses considérables de 0,6 et 0 mg. 5 par kg. et par heure ont réalisé une légère hypertension, très inférieure à ce que les mêmes doses eussent donné chez l'animal en dehors du choc.

Comme chez ce dernier, l'arrêt de l'injection est suivi d'une légère hypotension.

En regard des animaux précédents chez lesquels l'injection est venue interrompre les effets du choc peptonique, se place un chien (n° 85) pour lequel cette injection, pratiquée cependant dans les mêmes conditions, est restée presque inopérante.

Enfin deux chiens (n° 45 et 86) sont morts rapidement après le choc, malgré des doses d'adrénaline qui avaient été efficaces chez le chien 41. Dans ces deux cas, les phénomènes de choc avaient été d'emblée extrêmement intenses. L'adrénaline a cependant marqué son action pendant quelques secondes par une légère élévation de la tension. A l'autopsie le foie était gros et congestionné ; la rate au contraire était petite et contractée.

Nous avons pensé que dans ces cas mortels l'inefficacité de l'injection lente d'adrénaline résultait peut-être du retard que mettait le produit à agir en raison de la lenteur même de sa pénétration et qu'il convenait d'amorcer son action par une injection rapide d'une assez forte dose.

Le chien 46 reçut ainsi 1/10 de mg. (soit 0,007 mgr. par kg.) d'adrénaline dès le début de la phase d'hypotension du choc ; puis l'injection continue fut instituée à raison de 0 mg. 12 par kg. et par heure. La pression revint rapidement, en trois minutes à la normale avec une grande pression différentielle ; la courbe est analogue à celle du chien 41 qui avait été soumis seulement à l'injection continue.

Chez le chien 47, dont nous donnons le graphique, des injections rapides de 1/10 de mg. (soit 0 mg. 008 par kg.), faites une au début et les autres au cours de l'injection continue, ont inscrit quatre poussées hypertensives qui n'ont pas paru hâter le relèvement définitif de la pression.

Nous nous sommes assurés par des expériences de contrôle que l'injection massive et brusque à elle seule ne donnait pas une courbe de ce type : le chien 43, malgré trois injec-

tions de 2/10 de mg. (soit 0 mg. 007 par kg.) a succombé en une dizaine de minutes, le chien 44 avec une seule injection de 2/10 de mg. (soit 0 mg. 01 par kg.) a survécu, mais la pression ne s'est relevée que très lentement après l'élévation passagère consécutive à l'injection du produit (cf. graphique).

En résumé, l'injection lente et continue d'adrénaline chez les animaux en état de choc peptonique nous a paru relever la tension artérielle d'une façon beaucoup plus sûre et efficace que ne l'auraient fait plusieurs injections massives aux doses où ces injections rapides sont tolérées par l'animal.

Traitement du choc chirurgical par les injections intraveineuses continues d'adrénaline

Quelle que soit la pathogénie du choc chirurgical, le signe majeur en est la chute brutale de la pression artérielle. Bien plus, DESMAREST considère que, dans tous les cas, les phénomènes de shock lui sont intimement liés. « C'est, dit-il, l'hypotension artérielle qui conditionne toutes les autres manifestations physiologiques et cliniques ».

L'adrénaline trouve dans le choc post-opératoire une de ses meilleures indications. Elle est classiquement administrée par voie sous-cutanée. Mais ses résultats parfois favorables, mais inconstants, ne font pas toujours oublier ses inconvénients ; de nombreux accidents locaux ont été publiés.

Certes on s'est efforcé d'améliorer les effets de cette voie d'introduction, soit par la répétition des injections, comme dans la belle observation de LEHMAN qui d'ailleurs ne concerne pas un choc chirurgical, soit encore par des massages répétés de la région où a été injectée l'adrénaline comme le recommande LILIENTHAL.

En fait, la voie veineuse était susceptible de donner des résultats dignes d'intérêt. A l'instigation de HAIDENHAIN qui semble avoir été le promoteur de la méthode, KROLL, en 1910, le premier injecta de l'adrénaline en solution pendant

deux heures. Mais c'est surtout FRIEDEMANN qui paraît en avoir fait l'usage le plus systématique dès 1913. Sa technique était encore bien imparfaite : à l'aide d'un appareil muni d'un système de goutte à goutte, il a injecté, pendant des durées de plusieurs heures (23 heures parfois), une solution d'adrénaline de teneur variable : 80 gouttes de la solution au millième dans trois litres de sérum pour une durée d'injection de 9 heures, dans un cas ; dans d'autres, ultérieurs, 30 gouttes de la même solution dans $3/4$ de litre pour un écoulement beaucoup plus lent.

Cette imprécision laissait à désirer et ce fut le mérite de WEINBERG d'essayer de mettre au point une posologie de ces injections continues. Comme nous l'avons vu, il s'efforça de fixer la valeur de la plus faible dose susceptible d'agir sur la pression et il montra que cette valeur était très inférieure pour l'homme à celle qu'avait trouvée TRENDLENBURG pour l'animal. C'était là un grand progrès. Mais l'auteur n'avait pas abordé le problème du traitement du choc chirurgical ni de la dose qu'il convenait d'administrer dans ces cas (Cf. p. 77).

Ces travaux ne semblent pas avoir eu la diffusion qu'ils méritaient. De divers côtés des praticiens ont imaginé d'injecter lentement de l'adrénaline en solution dans du sérum physiologique. Les uns ont obtenu des succès, comme HODDICK qui fait pénétrer lentement dans les veines une solution de 0,4 à 0,5 mg. d'adrénaline dans un litre de sérum. DESMARET combine l'injection rapide d'1 milligramme d'adrénaline dès que le choc se produit, à l'injection continue de la même dose qu'il dilue dans du sérum glucosé qu'il a fait passer assez rapidement.

D'autres comme HYMAN et WANGER ont renoncé à son emploi dans le choc. Leurs échecs ou leurs accidents viennent de leur technique : tantôt l'adrénaline était diluée dans une quantité importante de sérum glucosé et elle était inefficace ; tantôt elle déterminait des réactions brutales parce qu'elle

était introduite brutalement : les auteurs injectaient de l'adrénaline en solution au 1/1000, en perforant avec l'aiguille de leur seringue le caoutchouc qui reliait le bock de sérum à l'aiguille. Malgré la lenteur de l'injection, il est bien évident que la concentration de l'adrénaline dans le liquide qui parvenait au malade dans l'unité de temps était beaucoup trop considérable.

Il était donc indispensable, si l'on voulait injecter une solution adrénalinée, de pouvoir accélérer ou ralentir la vitesse d'introduction et de connaître avec exactitude à tout moment la quantité de médicament ainsi injectée par kg. et par heure.

Notre instrumentation nous permettait de résoudre aisément cette difficulté, et, avec MM. BAUDOUIN, Henri BÉ-NARD, J. HERVY, nous avons repris l'étude de la question.

*
* * *

Nous ne reviendrons pas ici sur la *technique générale d'injection* que nous avons exposée dans la première partie (1).

Le point important dans la technique que nous proposons c'est la nécessité de *partir d'une dose faible* de façon à éviter tout accident brutal. Il est impossible de prévoir à l'avance le mode réactionnel du malade, et la sensibilité à l'adrénaline est très variable selon les individus.

Lors de notre première tentative, nous laissant guider par des données de l'expérimentation chez l'animal, nous avons utilisé une dose de 0,03 mg. par heure et par kg., dose à peine suffisante en général pour influencer nettement chez le chien la pression artérielle. Chez notre premier opéré, cette dose qu'on aurait pu supposer trop faible, amena, au bout de 4 minutes, une élévation considérable de la tension, de 11,

(1) Rappelons cependant la nécessité d'avoir une solution fraîche d'adrénaline ; si le liquide rosit, il doit être immédiatement rejeté.

5-7 à 20-10 cm. de Hg, élévation accompagnée de palpitations et de sensation de pesanteur précordiale. La cessation immédiate de l'injection fut suivie d'hypotension transitoire (deux heures) sans autre incident.

Aussi, depuis, commençons-nous toujours par injecter des doses très faibles de 0,003 à 0,007 mg. par kg. et par heure, doses voisines de celles qu'a proposées WEINBERG. Puis, en suivant toutes les cinq minutes la pression artérielle, le pouls et la respiration, nous accélérons le débit de l'appareil d'abord pour obtenir l'élévation tensionnelle désirée, puis pour maintenir la pression à cette valeur utile.

D'une part, en effet, l'injection de doses faibles chez des sujets normaux nous fit connaître par la suite l'existence d'une hypotension assez nette, pendant l'injection, même lorsque la dose est encore loin du seuil hypotensif. Aussi convient-il de ne pas s'attarder aux doses inefficaces : si au bout de quelques minutes, cinq par dose au maximum, la tension ne varie pas, il faut accélérer le débit jusqu'à l'obtention d'une petite élévation tensionnelle.

D'autre part, pour chacune des doses faibles mais actives, nous avons constaté chez nos malades une élévation rapide de la pression, d'importance variable selon les cas, mais de courte durée, 5 à 10 minutes, puis chaque fois la tension est redescendue de 1 à 2 cm. de Hg. L'augmentation de la dose, en relevant à nouveau la tension, permet d'obtenir une courbe en plateau à la valeur voulue dans les cas particuliers. Il suffit bien entendu de ramener la pression au voisinage de son niveau physiologique.

En général, la dose optima est autour de 0,01 mg. par kg. et par heure. Pratiquement, il faut injecter au choqué la dose qui correspond au seuil hypertensif chez l'individu normal (0,012 mg. par kg. /heure), dose inférieure à celle qui est nécessaire chez le chien (0,025 à 0,04). La réponse aux doses injectées paraît variable d'un sujet à l'autre, mais, dans l'ensemble, il existe une certaine proportionnalité entre les

doses et l'importance de l'élévation de la pression. Il convient de signaler que les sujets en état de shock supportent aisément des quantités supérieures à celles qui déterminent un malaise chez l'individu normal : c'est là, d'ailleurs, un fait bien connu.

Comme chez l'animal et chez l'homme normal au point de vue tensionnel, on peut voir survenir après la cessation brusque de l'injection une légère hypotension transitoire, d'autant plus marquée que l'hypertension préalable était plus forte. Il est donc avantageux quelques minutes avant la fin de l'administration de l'adrénaline de réduire progressivement le débit avant d'arrêter complètement l'injection.

Parallèlement au relèvement de la pression artérielle nous avons toujours noté l'accélération du pouls à l'inverse de ce qu'on voit dans l'expérimentation chez le chien.

Quant à la respiration, elle est d'ordinaire accélérée pendant l'injection.

Au fur et à mesure que la pression se relève et que l'état général devient meilleur, l'expérience nous a montré que la réduction progressive du débit ne provoque pas de fléchissement de la courbe : des doses inactives au début sont dès lors très largement suffisantes.

Enfin, dernier point que nous tenons à souligner : pendant toute cette injection il est indispensable de suivre très attentivement le malade, en notant les variations de la pression du pouls et au besoin de la respiration, de 5 minutes en 5 minutes. Ce n'est qu'à une certaine distance du début qu'il est permis d'atténuer la sévérité de ce contrôle lorsque la pression garde une valeur permanente.

L'observation XXVIII qui concerne un choc chirurgical illustre bien notre description. Il s'agissait d'un tuberculeux pulmonaire ancien, porteur d'un cancer de l'estomac chez qui la sténose progressive du pylore avait déterminé une altération importante de l'état général. La gastrectomie fut suivie d'un choc important : la pression tomba pendant l'intervention

de 14,5-7,5 à 7,5-4,5, puis remonta à 9,5-6,5, puis 11,5-6,5 après l'opération. La persistance de la pâleur, le mauvais état général du poulx nous décidèrent à entreprendre l'injection intraveineuse continue d'adrénaline.

Nous commençâmes par la dose de 0,007 mg. par kg. et par heure qui au bout de 12 minutes remonta la pression à 13,5-7,5, mais 20 minutes plus tard la tension descendit à 12,5-7,5, nous accélérâmes donc le débit : la dose de 0,008 mg. par kg. et par heure ne suffit pas à relever la pression qui descendit à 11,5-7.

Une nouvelle accélération nous donna la dose de 0,010 mg. par kg. /heure que nous maintîmes pendant 46 minutes. La pression remonta à 13-7 au bout de 21 minutes, mais redescendit à 12,5-7.

Un nouvel accroissement du débit le porta à 0,013 mg. par kg. /heure ; d'où élévation de la pression à 14-7, valeur antérieure à l'intervention. Par le maintien de cette dose pendant 40 minutes la pression resta en plateau.

L'aiguille sortit alors de la veine par suite d'un mouvement brusque de l'opéré. Nous arrêtâmes l'injection pendant 22 minutes. La tension tomba alors de 14-7 à 10-6.

Nous reprîmes l'injection à la vitesse antérieure, qui ramena en quelques minutes la pression à 14,5-7,5. L'état général était bon. Au bout de 14 minutes, nous interrompîmes définitivement l'injection continue.

Dans les heures qui suivirent, la pression redescendit à 10-6, puis remonta à 13,5-7. L'hypotension secondaire a donc eu ici une certaine ampleur. C'est même ce cas, en particulier qui nous a incités ultérieurement à diminuer la vitesse avant d'arrêter l'injection.

*
* *

Nous avons traité de cette manière *neuf* opérés en état de

choc. Six d'entre eux ont guéri parfaitement. Trois sont morts après l'arrêt de l'injection.

Ces derniers cas méritent quelques observations ; sans solliciter les faits, il reste permis de souligner que le malade de l'observation XXIX était déjà en pleine péritonite toxique lors de l'opération pour un ulcère perforé de l'estomac. Chez le deuxième cas, on assistait à la phase terminale d'une péritonite généralisée toxique qui évoluait déjà depuis plusieurs jours : l'intervention n'était qu'un pis-aller et l'injection continue n'avait d'autre objet que de relever la tension pour permettre d'intervenir in extremis (observation XXXII). Enfin la troisième malade fit 5 jours après une cholécystectomie, un collapsus cardio-vasculaire. Nous avons enregistré un échec bien que la pression se soit relevée un peu, mais nous avons l'impression que la dose d'adrénaline a été insuffisante puisqu'elle n'a pas dépassé 0,008 mg. par kg. /heure, (obs. XXI).

Les guérisons concernent des sujets dont l'état était grave déjà avant l'intervention.

Quatre d'entre eux étaient porteurs d'une tumeur maligne, respectivement de cancer du cardia (obs. XXVII) de cancer du pylore (obs. XXVIII)] de sarcome de l'humérus (obs. XXXII) et de cancer de l'utérus (obs. XXXIII). Les phénomènes de choc ont été intenses portant sur l'état général (facies pâle, cyanose des lèvres, dyspnée) le pouls souvent incomptable et la tension artérielle toujours abaissée. Dans tous ces cas sous l'influence de l'injection continue d'adrénaline la pression artérielle est revenue à son taux normal, et les phénomènes de choc se sont dissipés.

Dans un cinquième cas fort intéressant (obs. XXXV), l'intervention chirurgicale avait déterminé un choc chez un sujet atteint de maladie d'Addison : l'injection intraveineuse releva la pression, mais en outre et surtout la malade éprouva une nette sensation de bien-être : elle était auparavant dans l'impossibilité de se mouvoir ; elle

put au cours de l'injection s'asseoir sans aide. Elle quitta enfin le service quelques jours plus tard dans un état satisfaisant, pour son état pathologique.

Enfin le sixième cas de guérison (obs. XXXVI) offre un intérêt pratique au moins aussi grand : il s'agissait d'une jeune fille de 16 ans qui était atteinte de fièvre thyphoïde ; la gravité en était soulignée par la fièvre élevée, l'agitation, le délire, la tachycardie accentuée, la pression basse à 9-6 et enfin par des hémorragies intestinales qui ont réclamé la transfusion de sang. Une complication pleurale vint aggraver encore le tableau et une pleurotomie donna issue à un pus riche en bacilles d'Eberth : l'intervention fut suivie d'une chute marquée de la tension qui devint presque impossible à prendre, d'une accélération considérable du pouls. La pâleur était intense. L'injection continue fut alors décidée.

Elle ramena rapidement la pression à 13, valeur qui resta permanente en accélérant un peu la vitesse. Au bout de près de deux heures, l'aiguille sortit de la veine, et nous arrê tâmes l'injection tout en suivant la pression. Celle-ci ne subit aucun fléchissement. L'état général était meilleur, tout en restant évidemment grave. Les jours suivants, la pression resta autour de 10-6. Malgré une otite secondaire, la jeune fille guérit ultérieurement.

Malgré leur petit nombre, imputable aux hasards de la clinique, ces résultats paraissent encourageants. Le choc chirurgical représente à nos yeux l'indication majeure de la thérapeutique que nous proposons..

III

Traitement du choc obstétrical par les injections intraveineuses continues d'adrénaline

Dans le choc obstétrical, se retrouve au premier plan du tableau clinique une importante hypotension artérielle dont le traitement est l'injection d'adrénaline.

Bien plus, même une variété spéciale « le choc fonctionnel » qui est indépendant de tout traumatisme et hors de proportion avec l'importance de l'hémorragie, relève pour LAUBRY, LÉVY-SOLAL et TZANCK, d'un déséquilibre vaso-sympathique qui atteint le système vasomoteur régulateur de la circulation de retour.

Le principe thérapeutique consiste à faire refluer vers le cœur le sang qui s'est accumulé après l'accouchement dans les vastes réseaux utérins et abdominaux. Certes, la position déclive et l'application d'une sangle abdominale compressive peuvent favoriser ce reflux mais l'adrénaline répond bien mieux à cette indication par son action vasoconstrictive énergique sur les vaisseaux de la cavité abdominale et M. LÉVY-SOLAL en recommande l'emploi depuis longtemps.

En outre, le choc fonctionnel représente l'indication idéale des injections continues : dans cette variété en effet la pression artérielle subit des fléchissements successifs qui

peuvent être représentés graphiquement par une courbe sinusoïdale. Si la classique médication adrénalinique s'est révélée jusqu'ici insuffisante, c'est parce que son action discontinue était fugace. L'infusion continue d'adrénaline au contraire supprime ces oscillations en provoquant une élévation permanente de la pression.

Nous avons donc été amenés à appliquer au traitement du choc chirurgical la technique que nous avons mise au point avec MM. BAUDOUIN, H. BÉNARD et J. LEWIN. Nous rapporterons deux observations de deux accouchées que nous avons ainsi traitées avec MM. LÉVY-SOLAL et SUREAU.

Les deux cas ont été suivis de guérison, le plus intéressant est notre première observation (obs. XXX), tout à fait caractéristique pour bien faire saisir le mécanisme de notre technique.

Cette femme était en travail depuis plus de 24 heures, lorsqu'on pratiqua à dilatation complète une version par manœuvres internes pour présentation de l'épaule, suivie d'une délivrance artificielle. L'état s'aggrave ultérieurement dans la nuit : une transfusion de sang de 300 gr. ne jugule pas le choc : la pression s'effondra à 6, 5-4. Devant l'échec du traitement général habituel, l'injection intraveineuse continue d'adrénaline fut décidée.

Nous commençâmes par la faible dose de 0,003 mg. par kg. et par heure, puis nous accrûmes progressivement la vitesse jusqu'à la dose de 0,0215 mg. par kg./heure pour obtenir une courbe en plateau à la valeur de 10-6,5 avec un indice oscillométrique d'une division et demie. Nous maintîmes cette dose pendant 1 h. 1/2. Le pouls était à 124, la respiration entre 28 et 32. L'amélioration de l'état général était très nette.

Nous ralentîmes alors la vitesse et nous descendîmes par paliers à la dose de 0,007 mg. par kg./heure que nous gardâmes 55 minutes. Cette dose qui au début était inopérante

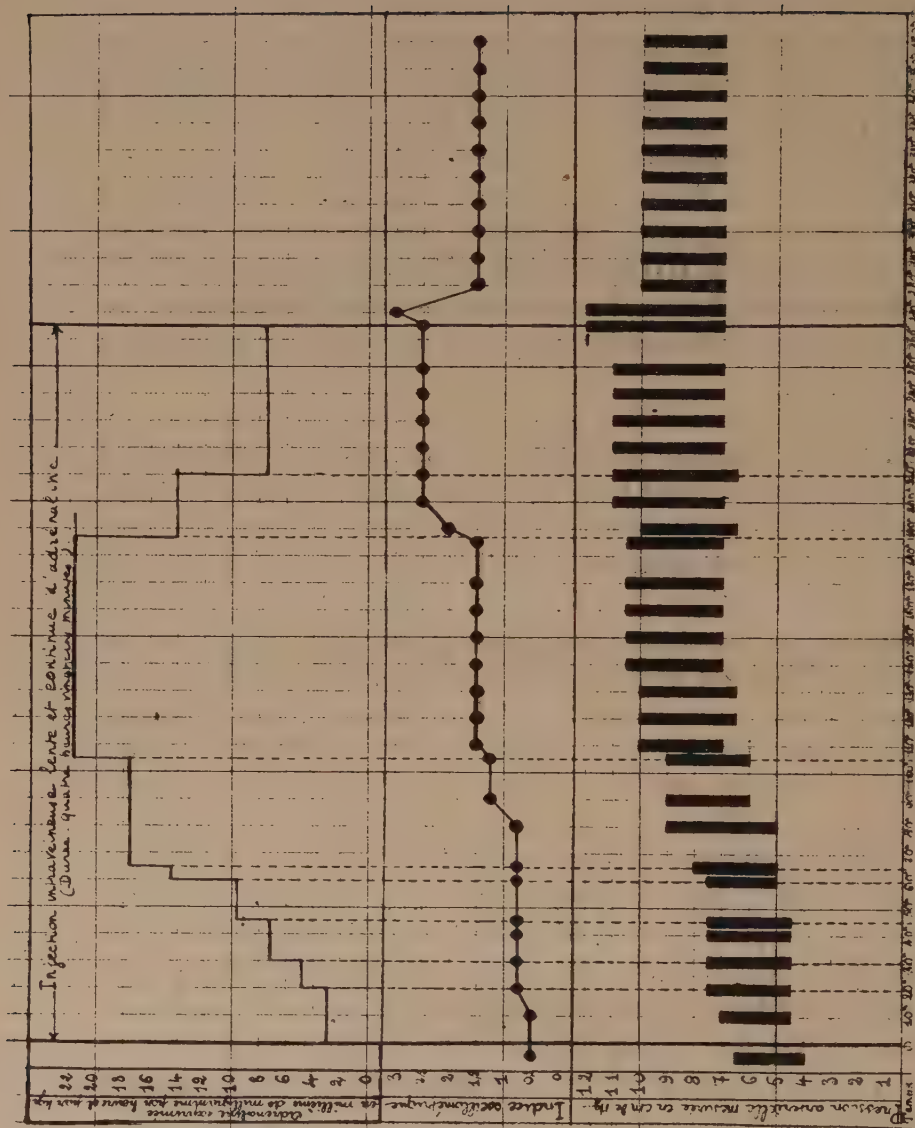


Fig. 5. — Le tracé supérieur donne en mgr. par kg./heure le débit d'adrénaline. Le tracé du milieu est celui des indices oscillométriques, exprimés en division de l'appareil de Pachon. Le tracé inférieur donne la tension artérielle. Le temps est exprimé en 10 minutes, (obs. XXX).

maintint dès lors la tension à 10-6,5 et même l'éleva un moment à 12-17. L'indice oscillométrique était alors de deux divisions et demie, le pouls à 116, la respiration à 28.

Une amélioration permanente étant obtenue, nous arrê-
tâmes l'injection. La pression redescendit en 12 minutes
à 10-7, valeur à laquelle elle resta pendant les 24 heures
suivantes.

Les suites de couches éloignées ne furent marquées par
aucun incident : la femme quitta le service au quinzième jour
après guérison.

L'injection a duré au total 4 h. 25 minutes et la dose totale
en valeur absolue a été de 3,640 milligrammes.

Le graphique (fig. 5) montre bien la nécessité de procéder
par tâtonnements pour obtenir une valeur déterminée et
stable de la pression.

Le deuxième cas de guérison concerne une hémorragie
de la délivrance. L'injection continue eut assez rapidement
raison des phénomènes de choc.

IV

Traitement des collapsus cardio-vasculaires par les injections intraveineuses continues d'adrénaline

La troisième indication est représentée par le collapsus cardio-vasculaire qui vient parfois interrompre le cours d'une maladie aiguë telle qu'une fièvre typhoïde ou d'une affection de long cours comme le diabète sucré.

1. Récemment Marcel LABBÉ et R. BOULIN ont proposé comme traitement rationnel du *collapsus diabétique* les injections intraveineuses d'adrénaline diluée dans du sérum physiologique.

Dans un cas, ces auteurs firent pénétrer dans les veines en plus de deux heures 3 mg. d'adrénaline dilués dans deux litres de sérum. Un deuxième malade reçut en 1 heure 1 mg. d'adrénaline dans un 1/2 litre de sérum. Dans les deux cas, le collapsus se dissipa.

Marcel LABBÉ et R. BOULIN soulignent que l'amélioration fut très rapide, presque immédiate : après l'injection de quelques centimètres cubes de sérum, le pouls reparut, la tension s'éleva et dépassa même le niveau antérieur de l'injection. « Il serait invraisemblable d'admettre, disent les auteurs, qu'une si petite quantité de sérum ait pu produire un tel effet, alors par contre, que nous connaissons bien l'action brutale sur la tension de l'adrénaline quand on l'injecte par voie intraveineuse, même à dose infime ».

Cette indication paraît offrir un grand intérêt : jusqu'alors le pronostic de cette complication était redoutable. Les deux cas guéris par infusion lente doivent conseiller une telle tentative.

2. Nous n'avons pas trouvé d'indications, dans la littérature sur le traitement du *collapsus typhique* par les injections intraveineuses continues d'adrénaline. *A priori* semble-t-il, cette redoutable complication relève de cette thérapeutique. Au contraire nous estimons que l'infusion continue d'adrénaline à un typhique en état d'hypotension permanente avec myocardite est absolument contre-indiquée, le médicament en surmenant le cœur ne peut qu'accentuer et précipiter sa déchéance.

3. Enfin l'hypotension qui accompagne diverses autres injections a été traitée parfois par des injections continues d'adrénaline.

Dans la première partie de ce travail, nous avons montré l'emploi très important que les Américains font des injections continues du glucose pour le traitement des infections. Peu d'entre eux cependant ont utilisé l'adjonction de l'adrénaline à leur solution sucrée.

Les auteurs allemands y ont eu recours plus souvent pour traiter des pneumonies (FRIEDEMANN, DE PALMEDO, RUHL (1), la grippe (HESS).

Mais leurs résultats ne leur ont pas toujours paru aussi favorables que pour les états de choc (2).

(1) Cet auteur avait ajouté à l'adrénaline de l'insuline pour compenser l'action de l'adrénaline sur les hydrates de carbone, et du glucose pour éviter l'hypoglycémie secondaire. Les proportions ont été calculées de façon empirique, selon la formule suivante :

— adrénaline : solution au millième.....	5 cc.
— dextrose à 50 %.....	44 cc.
— insuline (20 u).....	1 c.

(2) Nous citerons pour mémoire les observations intéressantes de MM. RENAUD sur les effets heureux de l'injection intraveineuse d'adrénaline en solution dans du sérum antipneumococcique, sur l'évolution de pneumopathies aiguës sévères ou de fièvre puerpérale, l'auteur a injecté rapidement le mélange et a obtenu un choc brutal.

4. Pour des raisons analogues, les injections intra-veineuses continues d'adrénaline ne nous paraissent pas être indiquées au cours des hypotensions permanentes de diverses natures.

Certes la pression subira un relèvement pendant l'infusion, mais l'hypotension secondaire à l'arrêt viendra peut-être annihiler l'effet thérapeutique de l'injection elle-même.

Cependant la nécessité d'une intervention chirurgicale constituera peut-être l'indication d'une injection préalable et consécutive. Après l'arrêt de l'administration du médicament, il sera bon, comme le recommande pour le collapsus diabétique M. LABBÉ et R. BOULIN, ou bien de donner au malade de l'éphédrine *per os*, ou bien de lui faire des injections espacées d'adrénaline dans les muscles.

V

Traitement des hémorragies et des anémies par les injections intraveineuses continues d'adrénaline

On a signalé de divers côtés (GIBSON, BENDA), les bons effets de l'adrénaline par voie sous-cutanée sur les anémies graves ou pernicieuses. Le produit agirait par excitation de la moelle osseuse et déterminerait une poussée de réticulocytes (PASCHKIS et SCHWONER).

Au cours d'une injection continue d'adrénaline pour étude de la spénococoncentration nous avons réalisé involontairement cette thérapeutique : notre malade atteinte d'anémie pernicieuse éprouva une sensation de bien-être de durée tout à fait anormale. Peut-être s'agissait-il des heureux effets d'une poussée de réticulocytose, mais cette constatation favorable fut trop tardive pour nous permettre d'observer le phénomène en temps utile.

On a également préconisé l'adrénaline dans les hémorragies (BENDA, CARNOT et JOSSEMERAND). Nous n'avons pas fait d'injections continues dans ces cas. Mais cette indication nous paraît un argument supplémentaire pour conseiller l'emploi des injections continues d'adrénaline dans les états de choc, dont les accidents résultent parfois en partie de l'hémorragie qui accompagne les grands traumatismes, certaines opérations et l'accouchement.

TROISIÈME PARTIE

OBSERVATIONS PERSONNELLES (1)

I. — INJECTIONS CONTINUES POUR ÉTUDES PHYSIOLOGIQUES OU CLINIQUES

OBSERVATION I. — I. C. *Adrénaline*.

Mag... Andréa, 27 ans. Poids 62 kg. Service de M. le Pr agrégé
CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : Ictère chronique splénomégalique.

Observation : Ictère franc apparu insidieusement depuis quelques jours. Urines foncées, choluriques (ni albumine ni sucre). Selles légèrement décolorées. Foie un peu gros et ferme. Rate : déborde les fausses côtes de trois travers de doigt. Température à 37°8. Bon état général. C'est la deuxième poussée d'ictère que fait cette malade.

Réflexes tendineux et pupillaires normaux. Cœur normal. T. A. 12-7, pouls 68 ; respiration 20. Sang : bilirubine 10 mai 1935 : 0 gr. 20 ‰ ; sels biliaires ; 0,056 ; cholestérol ; 2 gr. ‰.

Résistance globulaire (voir plus bas) normale.

Injection intraveineuse lente et continue d'adrénaline le 11 mai 1935,
Avant l'injection continue :

Pr. art. 12-7, pouls 68, respiration 20.

Prise de sang (1) pour dosage — 1^{re} numération globulaire.

Solution 1 mg. d'adrénaline dilué dans 100 cc. de sérum physiologique.

(1) N.-B. Pour les pressions artérielles, nous ne donnerons en général que les temps marqués par un changement sur la valeur antérieure. Pour les glycémies, mesurées au cours d'une injection à vitesse constante, nous renverrons aux tableaux qui contiennent : Tableau III pour les injections de glucose ; Tableau XVI pour les injections de sérum physiologique et tableau XVII pour les injections d'adrénaline.

Pendant l'injection :

1^{re} vitesse : 38 cc. à l'heure soit 0,0061 mg. par kg. / heure, pendant 35 m., de 9 h. 25 à 10 h.

— 9 h. 30	Pr. art.	12 -7	Pouls	68	Respiration	20
— 9 h. 35	»	12,5-7	»	68	»	24
— 9 h. 50	»	13 -7	»	84	»	28
— 10 h.	»	13 -7	»	84	»	28

prise de sang (2) et
2^e numération globu-
laire.

Diminution très nette du volume de la rate dès les 5 premières minutes. Palpitations.

2^e vitesse : 96 cc. à l'heure, soit 0,0154 mg. par kg. / heure, pendant 30 m., de 10 h. à 10 h. 30.

— 10 h. 3	Pr. art.	15 -7	Pouls	92	Respiration	32
— 10 h. 5	»	14,5-7	»	92	»	28
— 10 h. 20	»	13 -7	»	96	»	20
— 10 h. 30	»	13 -7	»	100	»	32

Prise de sang (3) et
3^e numération globu-
laire.

3^e vitesse : 124 cc. à l'heure, soit 0,02 mg. par kg. / heure, pendant 30 minutes, de 10 h. 30 à 11 h.

— 10 h. 35	Pr. art.	14 -7	Pouls	100	Respiration	28
— 10 h. 50	»	13,5-7	»	108	»	28
— 11 h.	»	13,5-7	»	120	»	40

Prise de sang (4) et
4^e numération globu-
laire.

Malaise. Palpitations. La rate est à peine palpable.

Dose totale d'adrénaline : 1,31 mg. en 1 h. 35 m.

Suites de l'injection continue :

— 11 h. 5	Pr. art.	11,5-7	Pouls	120	Respiration	40
— 11 h. 10	»	11 -7	»	120	»	40

La rate redevient nettement palpable.
Vomissements, poussée thermique 39°.

— 11 h. 50	Pr. art.	11,5-7	Pouls	128	Respiration	34
— 12 h. 15	»	11 -7	»	152	»	32

La rate paraît peut-être plus grosse qu'avant l'injection :

— 15 h.	Pr. art.	12- 7	Pouls	80	Respiration	20
— 20 h.	»	12 -7	»	80	»	20

Vomissements. Fièvre 38°. Meilleur état.

Nous eûmes l'idée devant l'intensité de la réaction consécutive à l'injection de voir si celle-ci n'avait pu déterminer la diminution de la résistance globulaire, alors qu'auparavant elle était normale, le tableau clinique étant celui d'un ictère hémolytique.

La cholémie, une heure après, était également augmentée. (Voir les dosages plus bas.)

Le lendemain de l'injection, meilleur état, la température est à 37°3; l'ictère a foncé.

24 mars 1935 :

Urée sanguine : 0,17 gr. ‰ ; cholémie : 0 gr. 4 gr. ‰ ; sels biliaires : 0,028 gr. ‰, cholestérolémie 1,07 gr. ‰.

Du 24 mai au 1^{er} juin l'ictère diminue nettement. Les selles sont de couleur normale.

5 juin 1935 :

Urée sang : 0,25 ; cholémie : 0,071, sels biliaires : 0,028 gr. ‰.

Salpingite du 8 au 20 juin avec fièvre.

Sort le 20 juin 1935.

Deuxième séjour pour une angine du 9 juillet au 20 juillet 1935 :

12 Juin :

G. R.	3.220.000
G. B.	3.800
Poly	68
Grands mono	14
Moyens mono	10
Lympho.	6

18 juillet : urée sanguine : 0,25 gr. ‰.

12 juillet : cholestérolémie : 1,57 gr. ‰.

Conclusions :

1) action sur la pression artérielle : la dose de 0,006 mgr. par kg./heure détermine déjà une légère augmentation de la pression de 12-7 à 13-7. Le seuil est donc autour de 0,006 mg. par kg./heure.

2) action sur la glycémie :

- (1) — avant l'injection : 0,88 gr. ‰.
- (2) — au bout de 35 m. d'injection de 0,006 mgr. par kg./heure : 1,18
- (3) — au bout de 30 m. » 0,0154 » : 1,50
- (4) — au bout de 30 m. » 0,02 » : 1,79

Le seuil est donc inférieur à 0,006 mgr. par kg./heure.

3) action sur la bilirubine du sang :

— 24 heures avant l'injection	0,20 gr. ‰
— 1 heure après l'injection	0,40 gr. ‰
— 13 jours après l'injection	0,40 gr. ‰

4) *action sur la rate et la formule sanguine :*

a) *La rate* s'est très nettement contractée au bout de 5 m. d'injection, puis elle a disparu derrière le gril costal au bout d'une demi-heure, pour redevenir très palpable 10 m. après l'arrêt. Elle paraissait même plus grosse qu'avant.

b) *numération globulaire :*

1^{re} *numération*, avant l'injection.

G. R.	3.820.000
G. B.	4.800
Polynucléaires	68 %
Éosinophiles	5 %
Grands mono	8 %
Moyens mono	11 %
Lymphocytes	8 %

2^e *numération* après 5 minutes d'injection :

G. R.	3.380.000
G. B.	5.200
Polynucléaires	66 %
Éosinophiles	6 %
Grands mono	9 %
Moyens mono	12 %
Lymphocytes	7 %

3^e *numération* : après 25 minutes d'injection.

G. R.	3.600.000
G. B.	5.800
Polynucléaires	75 %
Éosinophiles	8 %
Grands mono	3 %
Moyens mono	8 %
Lymphocytes	6 %

4^e *numération* : après 1 h. 20 d'injection.

G. R.	4.340.000
G. B.	6.400
Polynucléaires	72 %
Éosinophiles	3 %
Grands mono	6 %
Moyens mono	10 %
Lymphocytes	9 %

Donc accroissement maximum de 520.000 G. R. et de 1.600 G. B.

5) *Action sur la résistance globulaire :*

— 24 heures avant l'injection	H ₁ = 4,6 ; H ₂ = 3,8 ; H ₃ = 2,8
— 1 heure après l'injection	H ₁ = 5,6 ; H ₂ = 4,8 ; H ₃ = 3,8
— 3 h. 30 après l'injection	H ₁ = 5,2 ; H ₂ = 4,8 ; H ₃ = 3,8
— 22 jours après l'injection	H ₁ = 4,6 ; H ₂ = 3,8 ; H ₃ = 2,8
— 41 jours après l'injection	H ₁ = 4,6 ; H ₂ = 3,8 ; H ₃ = 2,8

Seule, l'injection d'adrénaline a extériorisé chez cette malade la fragilité globulaire.

OBSERVATION II. — I. C. *Adrénaline*.

Font... 33 ans. Poids 73 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL. (Saint-Antoine).

Diagnostic : dyspepsie d'origine hépatique (foie un peu gros).

Observation : Douleurs épigastriques après les repas, mais sans horaire ni périodicité, nausées fréquentes, alcoolisme avoué. Foie : non douloureux, mais gros, lisse, accru de consistance. Rate : ni palpable, ni percutable. Pas de circulation collatérale. Cœur : normal, pouls 68, pression artérielle : 13, 5-7,5. Poumons normaux. Réflexes normaux. Urines : ni sucre ni albumine, diurèse bien conservée. Réaction de Bordet-Wassermann négative.

A la radio : pas d'image d'ulcus.

Injection intraveineuse lente et continue le 20 juin 1935 :

Avant l'injection continue :

Pr. art. 13,5-7,5 pouls 68 respiration 20

Prise de sang (1), pour dosage. 1^{re} numération.

Pendant l'injection continue :

La solution est de 0 mg.20 dilués dans 100 cc. de sérum physiologique :

1^{er} vitesse : 42 cc. à l'heure, soit 0,001 mgr. par kg. /heure, pendant 60 minutes, de 10 h. 40 à 11 h. 40.

— à 10 h. 45	Pr. art. 13,5-7,5	Pouls 68	Respiration 20
— à 10 h. 55	» 13,5-7,5	» 68	» 20
			2 ^e Numération globulaire.
— à 11 h. 10	» 13-7,5	» 68	» 20
			Prise de sang (2),
— à 11 h. 40	» 12-7	» 64	» 24
			Prise de sang (3).

2^e vitesse : 184 cc. à l'heure, soit 0,005 mg. [par kg. /heure, pendant 60 m., de 11 h. 40 à 12 h. 40.

— à 11 h. 50	Pr. art. 12-6,5	Pouls 72	Respiration 26
— à 11 h. 55	»	» 72	» 26
			3 ^e Numération globulaire.
— à 12 h. 10	» 12-6,5	» 72	» 26

— à 12 h. 30	»	13-7	»	74	Prise de sang (4),
— à 12 h. 40	»	13-7	»	76	» 26
					» 28
					Prise de sang (5),
					4 ^e Numération glo-
					bulaire.

Dose totale d'adrénaline : 0,438 mgr. en 2 heures.

Suites de l'injection continue :

— à 12 h. 45	Pr. art.	13-7	Pouls	76	Respiration	28
— à 13 h. 45	»	13-7	»	76	»	28
— à 14 h. 45	»	13,5-7,5	»	68	»	20

Conclusions :

1) Action sur la pression artérielle.

a) La dose faible de 0,001 mg. par kg./heure provoque une hypotension de 13, 5-7,5 à 12-7 avec ralentissement de la pression.

b) Le seuil d'hypertension n'a pas été atteint : la dose de 0,005 mg. par kg./heure amène un relèvement et paraît voisine du seuil.

2) Action sur la glycémie.

— avant l'injection :	0,77 gr. ‰
— au bout de 30 m. d'injection à 0,001 :	0,92 gr. ‰
— au bout de 1 heure d'injection à 0,001 :	0,80 gr. ‰
— au bout de 30 m. d'injection à 0,005 :	0,92 gr. ‰
— au bout de 60 m. d'injection à 0,005 :	0,88 gr. ‰

Le seuil est donc au-dessous de 0,001 mg. par kg./heure.

3) Action sur la formule sanguine :

1^{er} numération globulaire avant l'injection :

G. R.	3.280.000
G. B.	6.000
Polynucléaires	70 ‰
Éosinophiles	4 ‰
Grands mono	5 ‰
Moyens mono	11 ‰
Lymphocytes	10 ‰

2^e numération globulaire au bout de 15 m. d'injection :

G. R.	3.540.000
G. B.	5.400
Polynucléaires	65 ‰
Éosinophiles	3 ‰
Grands mono	6 ‰
Moyens mono	21 ‰
Lymphocytes	5 ‰

3^e numération globulaire au bout de 1 h. 10 après le début de l'injection.

G. R.	3.000.000
G. B.	6.200
Polynucléaires	77 %
Éosinophiles	1 %
Moyens mono	8 %
Grands mono	8 %
Lymphocytes	7 %
Myélocytes	1 %

4^e numération globulaire au bout de 2 heures d'injection.

G. R.	3.500.000
G. B.	6.200
Polynucléaires	79 %
Éosinophiles	1 %
Grands mono	4 %
Moyens mono	10 %
Lymphocytes	6 %

Donc polyglobulie maxima de 2.600.000 G. R. et accroissement maximum de 200 G. B.

OBSERVATION III. — I. C. Adrénaline.

Ber... Zoé, 50 ans. Poids 54 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Hôpital Saint-Antoine).

Diagnostic : anémie pernicieuse.

Observation : Depuis un an, diarrhée, douleurs épigastriques, amaigrissement. Température autour de 38°. Asthénie progressive. Pâleur du visage de plus en plus marquée. On porte alors le diagnostic d'anémie pernicieuse. Amélioration par le foie de veau.

Actuellement : pâleur jaunâtre du visage : muqueuses décolorées. Langue rouge, lisse. Cœur normal. Pouls 92 ; T. A 11, 5-6. Appareil respiratoire normal. Foie de volume légèrement accru, non douloureux ni dur. Rate ni palpable, ni perceptible. Réflexes tendineux et pupillaires normaux. Urines : ni sucre, ni albumine.

Sang (30 octobre 1935) : G. R. : 1.920.000 ; G. B. : 2.000. Valeur globulaire supérieure à 1. Quelques hématies nucléées. Cholémie : 0 gr.025 °/oo.

Injection intraveineuse continue, le 5 octobre 1935.

Avant l'injection continue :

Pr. art. 11,5-6 Pouls 92

Prise de sang (1) pour dosage. 1^{re} numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue* : On utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1^o *Première solution* : 0,15 mg. d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique :

Première vitesse : 49 cc. à l'heure, soit 0,00068 mg. par kg. /heure, pendant 20 minutes, de 9 h. 15 à 9 h. 35 :

Pr. art. 11,5-6 Pouls 92

A 9 h. 30, prise de sang (2). 2^e numération globulaire.

2^e *vitesse* : 87 cc. à l'heure, soit 0,00108 par kg. /heure, pendant 20 minutes, de 9 h. 35 à 9 h. 55 :

Pr. art. 11,5-6 Pouls 92

A 9 h. 50 prise de sang (3). 3^e numération globulaire.

2^o *Deuxième solution* : 2,05 mg. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique :

Première vitesse : 76 cc. 28 à l'heure, soit 0,0096 mg. par kg. /heure pendant 15 minutes, de 9 h. 55 à 10 h. 10.

10 h.	Pr. art. 16-7	Pouls 88
10 h. 10	» 16-7	» 88

2^e *vitesse* : 60 cc. à l'heure, soit 0,0076 par kg. /heure, pendant 5 minutes, de 10 h. 10 à 10 h. 15. Nous ralentissons pour éviter l'hypotension secondaire :

10 h. 15	» 15-7	» 96
----------	--------	------

Prise de sang (4) pour dosage 4^e numération globulaire.

Dose totale d'adrénaline : 0,73 mg. en 1 heure.

Suites de l'injection continue :

10 h. 40	Pr. art. 11,5-5	Pouls 92
	Vomissements et diarrhée.	
11 h. 40	» 12-6	» 96

Bon état général. La malade s'est sentie très améliorée les jours suivants. La pression est remontée à 13-7 et reste à cette valeur.

Conclusions :

1) *Action sur la tension artérielle* :

Le seuil d'action est entre 0,0012 qui était sans effet et 0,0096 qui déclenche une forte hypertension de 11, 5-6 à 16-7. La dose de 0,0076 maintient la tension à 15-7. L'hypotension secondaire ne s'est pas produite : la pression est revenue à son chiffre initial pour remonter à 12-6 le lendemain et à 13-7 les jours suivants.

2) *Action sur la glycémie* : elle a été par contre beaucoup moins nette.

(1) avant l'injection : 0,85 gr. ‰.

Pendant l'injection :

(2) — au bout de 15 m. à 0,00068 : 0,86 gr. ‰

(3) — au bout de 15 m. à 0,0012 : 0,91 gr. ‰

(4) — au bout de 15 m. à 0,0096 et de 5 m. à 0,0075 : 1,13 gr. ‰

Le seuil est donc autour de 0,0096 gr. ‰.

3) Action sur la bilirubine, les sels biliaires et le cholestérol du sang :

	bilirubine	sels biliaires	cholestérol
(1) Avant l'injection	: 0,04 gr. ‰	: 0,02 gr. ‰	: 1,50 gr. ‰
(4) A la fin de l'injection	: 0,025 gr. ‰	: 0,016 gr. ‰	: 1,50 gr. ‰

Donc, seulement en pratique, diminution de moitié de la cholémie.

4) Action sur la coagulation :

(1) Avant l'injection : 10 m.

(4) Après l'injection : 10 m.

5) Action sur la formule sanguine :

1^{re} numération globulaire avant l'injection :

G. R.	1.840.000
G. B.	1.600
Polynucléaires	58 ‰
Éosinophiles	2 ‰
Grands mono	16 ‰
Moyens mono	15 ‰
Lymphocytes	9 ‰

2^e numération globulaire : au bout de 15 m. d'injection.

G. R.	1.860.000
G. B.	2.000
Polynucléaires	56 ‰
Éosinophiles	2 ‰
Grands mono	14 ‰
Moyens mono	18 ‰
Lymphocytes	10 ‰

3^e numération globulaire : au bout de 35 minutes d'injection :

G. R.	1.900.000
G. B.	2.100
Polynucléaires	58 ‰
Éosinophiles	1 ‰
Grands mono	12 ‰
Moyens mono	17 ‰
Lymphocytes	12 ‰

4^e numération globulaire : au bout d'une heure d'injection :

G. R.	1.920.000
G. B.	2.000
Polynucléaires	60 ‰

Éosinophiles	2 %
Grands mono	11 %
Moyens mono	18 %
Lymphocytes	9 %

Donc accroissement maximum de 80.000 G. rouges et de 500 G. blancs.

6) *Action sur la résistance globulaire* : elle diminue nettement au cours de l'injection :

(1) Avant l'injection	$H_1 = 4,6$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$
(3) Pendant l'injection.....	$H_1 = 5,0$; $H_2 = 4,4$; $H_3 = 3,8$
(4) Après l'injection	$H_1 = 5,0$; $H_2 = 4,6$; $H_3 = 3,8$

OBSERVATION IV. — I. C. *Adrénaline*.

Gri... André, 27 ans. Poids 56 kg. — Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : Sujet normal. Dermite professionnelle des mains chez un vernisseur de bois.

Observation : Depuis 15 jours, dermite des mains.

Cœur normal. Pouls 71, tension artérielle 15-10. Poumons normaux. Foie normal. Rate non perceptible ni par palpation ni par percussion. Réflexes normaux. Urines : ni sucre ni albumine. Réaction de Bordet-Wassermann négative. Sang : urée 0,25 gr. °/oo, cholestérol 2,14 gr. °/oo.

Injection intraveineuse lente et continue le 11 octobre 1935 :

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 15-10, pouls 41. Prise de sang (1) ; 1^{re} numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue* : On utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1^o *Première solution* : 0,23 mg. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique.

1^{re} *vitesse* : 54 cc. à l'heure, soit 0,0022 mg. par kg./heure, pendant 21 m., de 10 h. 04 à 10 h. 25.

— à 10 h. 19	Pr. art. 14,5-9,5	Pouls 71
— à 10 h. 25	» 14,5-9-5	» 71
		Prise de sang (2),
		2 ^e Numération

2^e *vitesse* : 78 cc. à l'heure soit 0,0032 mg. par kg./heure, pendant 10 minutes, de 10 h.25 à 10 h. 35.

— à 10 h. 27	Pr. art.	15-10	Pouls	73
— à 10 h. 30	»	14-8	»	67
— à 10 h. 45	»	14,5-8	»	67
Prise de sang (3),				
3 ^e Numération				

2^o *Deuxième solution* : 0,35 mg. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique.

1^{er} *vitesse* : 78 cc. à l'heure soit 0,0049 mg. par kg./heure, pendant 10 minutes de 10 h. 45 à 10 h. 55.

— à 10 h. 48	Pr. art.	15-8	Pouls	67
— à 10 h. 55	»	15-8	»	67

2^e *vitesse* : 100 cc. à l'heure soit 0,0062-mg. par kg./heure, pendant 5 minutes de 10 h. 55 à 11 heures.

— à 11 h.	Pr. art.	15,5-8	Pouls	86
-----------	----------	--------	-------	----

3^e *vitesse* : 125 cc. à l'heure, soit 0,0077 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 11 heures à 11 h. 5.

— à 11 h. 5	Pr. art.	15,5-8	Pouls	90
-------------	----------	--------	-------	----

Palpitations.

4^e *vitesse* : 165 cc. à l'heure, soit 0,010 mg. par kg./heure, pendant 7 minutes de 11 h. 5 à 11 h. 12.

— à 11 h. 14	Pr. art.	16-9	Pouls	90
— à 11 h. 17	»	16-9	»	90
— à 11 h. 19	»	17-9	»	94

Extrasystoles par moments.

5^e *vitesse* : 54 cc. à l'heure, soit 0,003 mg. par kg./heure, pendant 11 minutes de 11 h. 10 à 11 h. 30.

— à 11 h. 25	Pr. art.	15-9	Pouls	86
— à 11 h. 30	»	15-9	»	86
Prise de sang (4),				
4 ^e Numération				

Dose totale d'adrénaliné : 0,28 mg. en 1 h. 26.

Suites de l'injection continue :

— à 12 h.	Pr. art.	12,5-8	Pouls	71
— 19 h.	»	12,5-8	»	71 nausées.
Le lendemain	»	12,5-8	»	71
Surlendemain	»	15-10	»	76

Conclusions :

1) *action sur la pression artérielle* :

a) les doses faibles de 0,0027 et 0,0039 font baisser la pression de 15-10 à 14-8.

b) le seuil d'hypertension est entre 0,008 et 0,010 ; dose qui détermine une élévation de 0,5 cm. de Hg.

c) il s'est produit de l'hypotension après l'arrêt.

2) *action sur la glycémie :*

- (1) Avant l'injection : 0,66 gr. ‰.
- (2) Au bout de 21 m. d'injection à 0,0022 : 0,93 gr. ‰.
- (3) Au bout de 10 m. d'injection à 0,0032 : 1,02 gr. ‰.
- (4) Au bout de 40 m. d'injection à des doses successives :
0,0049, 0,0062, 0,0078, 0,0088, 0,010, 0,003 : 1,23 gr. ‰.

Le seuil hyperglycémiant est au-dessous de 0,0022.

3) *action sur la bilirubine :*

- (1) — Avant : bilirubine 0,025 gr. ‰.
- (4) — Après » 0,016 gr. ‰.

4) *action sur la formule sanguine :*

1^o *numération globulaire avant l'injection :*

G. R.	4.080.000
G. B.	8.200
Polynucléaires	73 %
Éosinophiles	3 %
Grands mono	10 %
Moyens mono	9 %
Lymphocytes	5 %

2^o *numération globulaire : 15 minutes après le début :*

G. R.	4.120.000
G. B.	8.000
Polynucléaires	76 %
Éosinophiles	3 %
Grands mono	12 %
Moyens mono	8 %
Lymphocytes	1 %

3^o *numération globulaire, 41 minutes après le début :*

G. R.	4.280.000
G. B.	8.600
Polynucléaires	74 %
Éosinophiles	4 %
Grands mono	6 %
Moyens mono	9 %
Lymphocytes	7 %

4^o *numération globulaire : 1 h. 21 après le début :*

G. R.	5.460.000
G. B.	9.100

Polynucléaires	74 %
Eosinophiles	2 %
Grands mono	5 %
Moyens mono	10 %
Lymphocytes	9 %

Donc accroissement maximum de 1.380.000 G. rouges et de 900 G. blancs.

5) *action sur la résistance globulaire* : nulle

(1) Avant	H ₁ = 4,8 ;	H ₂ = 4,0 ;	H ₃ = 3,4
(4) Après	H ₁ = 4,8 ;	H ₂ = 4,0 ;	H ₃ = 3,4

OBSERVATION V. — I C. AdrénaLine.

Houd... Emile, 64 ans. Poids 85 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : cirrhose hypertrophique du foie sans ascite, mais avec anémie. Hypertension artérielle relative.

Observation : Amaigrissement depuis un mois, mais surtout asthénie, pâleur du visage et anorexie élective pour la viande et les graisses. Quatre jours auparavant, mélcœna important qui décide le malade à entrer en salle.

A son entrée facies pâle, avec décoloration des conjonctives ; gros foie, très dur, encore mobile, sans irrégularité. Pas de grosse rate. Ebauche de circulation veineuse collatérale. Cœur assez rapide. T. A. 18-9. Réflexes normaux. Urines : ni sucre ni albumine.

Radioscopie : estomac normal. Lavement baryté et transit intestinal : ne révèlent pas de cancer visible.

Dans les antécédents ni syphilis, ni alcoolisme net.

Injection intraveineuse lente et continue d'adrénaline le 14 octobre 1935 :

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 18-9 ; pouls 88 ; respiration 28.

Prise de sang (1) pour dosage et première numération.

— *Marche de l'injection continue* : On utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1^o *1^{re} solution* : 0,21 mg. d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,0007 mg. par kg./heure, pendant 15 minutes, de 10 h. 57 à 11 h. 12.

— à 11 h. 5	Pr. art. 18-9	Pouls 88	Respiration 28
— à 11 h. 12	» 17-8	» 76	»c 20
— à 11 h. 12	Prise de sang (2), deuxième numération		

2^e vitesse : 75 cc. à l'heure, soit 0,00092 mg.- par kg. /heure, pendant 20 minutes, de 11 h. 12 à 11 h. 32.

— à 11 h. 15	Pr. art. 17-8	Pouls 76	Respiration 20
— à 11 h. 27	» 16-8	» 76	» 20
			Prise de sang (3)
— à 11 h. 32	» 16-8	» 75	Troisième numération
			» 20

2^o Deuxième solution : 2 mgr. dilués dans 300 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,0047 mgr. par kg. /heure, pendant 10 minutes, de 11 h. 32 à 11 h. 42.

— à 11 h. 34	Pr. art. 18-8	Pouls 76	Respiration 20
--------------	---------------	----------	----------------

2^e vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0,007 mg. par kg. /heure, pendant 2 minutes de 11 h. 42 à 11 h. 44.

— à 11 h. 43	Pr. art. 20-8	Pouls 76	Respiration 20
--------------	---------------	----------	----------------

3^e vitesse : 30 cc. à l'heure, soit 0,00236 mg. par kg. /heure, pendant 6 minutes, de 11 h. 44 à 11 h. 50.

— à 11 h. 45	Pr. art. 18-8	Pouls 84	Respiration 20
— à 11 h. 50	» 18-8	» 84	» 20
			Prise de sang (4)
			Quatrième numération

Dose totale d'adrénaline : 0,286 mg. en 53 minutes.

Suites de l'injection continue :

— 12 h.	Pr. art. 18-8	Pouls 84	Respiration 20
— 13 h.	» 18-8	» 86	» 20

Bon état général. Pas de fièvre.

Conclusions :

1) Action sur la pression artérielle :

a) Pendant l'injection de doses plus faibles 0,0007 et 0,00092 on observe une hypotension de 2 cm. de Hg (18-9 à 16-8) avec ralentissement du pouls et de la respiration. La dose de 0,0047 ramène la pression à la normale.

b) seuil d'action hypertensive : pour la dose de 0,007 mg. par kg. /heure, la pression s'élève de 18-8 à 20-8, tandis que la dose de 0,0047 est inefficace pendant 10 minutes.

Le pouls reste ralenti ainsi que la respiration.

c) On diminue la dose après le seuil hypertensif, la pression revient à la normale, mais le pouls s'accélère.

d) L'arrêt de l'injection n'est pas suivi d'hypotension.

2) *Action sur la glycémie.*

(1) Avant l'injection	0,91 gr. ‰
(2) Pendant l'injection au bout de 15 m., à dose 0,0007 mgr. par kg./h.	0,94 gr. ‰
(3) Au bout de 15 m., à la dose de 0,00092 mgr. par kg. heure	0,94 gr. ‰
(4) Au bout de 18 m., aux doses successives de 0,0047, 0,007 et 0,0023 mgr. par kg. heure.....	0,97 gr. ‰

Le seuil est supérieur à 0,007 mg. par kg./heure.

3) *Action sur la cholémie et la cholestérolémie :*

(1) — Avant : bilirubine = 0,028 gr. ‰	cholestérol = 1,07 gr. ‰
(4) — Après : » = 0,025 gr. ‰	» = 1,07 gr. ‰

4) *Action sur l'azotémie et la protidémie :*

(1) — Avant : Urée sang : 0,17 gr. ‰	Albumines du sérum : 80,7 gr. ‰
(4) — Après : » : 0,17 gr. ‰	Albumines du sérum : 77,2 gr. ‰

5) *Splénoconcentration et formule sanguine :*

1^{re} numération avant l'injection :

G. R.	6.600.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	78 ‰
Éosinophiles	1 ‰
Grands mono	9 ‰
Moyens mono.....	6 ‰
Lymphocytes	6 ‰

2^e numération : 15 minutes après le début de l'injection :

G. R.	2.820.000
G. B.	4.000
Polynucléaires	76 ‰
Éosinophiles	1 ‰
Grands mono	8 ‰
Lymphocytes	8 ‰
Moyens mono	7 ‰

3^e numération : 30 minutes après le début de l'injection :

G. R.	3.280.000
G. B.	4.600
Polynucléaires	79 ‰
Éosinophiles	2 ‰
Grands mono	7 ‰
Moyens mono.....	6 ‰
Lymphocytes	6 ‰

Sallet	12
--------	----

4^e numération : 53 minutes après le début :

G. R.	2.840.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	72 %
Éosinophiles	2 %
Grands mono	8 %
Moyens mono	7 %
Lymphocytes	11 %

Donc accroissement maximum de 620.000 G. rouges et de 400 G. blancs.

6) *Résistance globulaire* : non modifiée.

(1) — Avant	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,0
(4) — Après	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,0

OBSERVATION VI. — I. C. *Adrénaline*.

W... Salomon, 28 ans. Poids 72 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : sujet normal.

Observation : vient consulter pour des vertiges. L'examen général ne révèle aucune anomalie.

Injection intraveineuse continue le 9 octobre 1935 :

— *avant l'injection continue* : Pr. art. 12-8, pouls 64, resp. 16.

(1) Prise de sang et 1^{re} numération.

— *Marche de l'injection continue* : on utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1^{re} solution : 0,09 mg. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 48 cc. à l'heure soit 0,00059 mg. par kg. /heure, pendant 15 minutes de 10 h. 51 à 11 h. 06.

11 h.	Pr. art. 11-8	Pouls 64	Respiration 16
11 h. 06	» 11-8	» 64	» 16
			Prise de sang (2), 2 ^e numération.

2^e vitesse : 72 cc. à l'heure, soit 0,0009 mg. par kg. /heure, pendant 18 minutes de 11 h. 06 à 11 h. 24.

11 h. 11	Pr. art. 11,5-8	Pouls 60	Respiration 20
11 h. 24	» 11,5-8	» 60	» 20
			Prise de sang (3), 3 ^e numération.

2^e solution : 1,4 mg. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 72 cc. à l'heure, soit 0,0046 mg. par kg. /heure, pendant 11 minutes de 11 h. 24 à 11 h. 35.

11 h. 26	Pr. art. 12-8	Pouls 92	Respiration 24
11 h. 29	» 12,5-8	» 80	» 24
11 h. 30	» 13-8	» 80	» 32
11 h. 35	» 12,5-8	» 80	» 20

2^e vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0,0058 mg. par kg. /heure, pendant 6 minutes de 11 h. 35 à 11 h. 41.

11 h. 37	Pr. art. 13,5-8	Pouls 80	Respiration 20
----------	-----------------	----------	----------------

3^e vitesse : 40 cc. à l'heure, soit 0,0025 mg. par kg. /heure, pendant 24 minutes de 11 h. 41 à 12 h. 05.

11 h. 50	Pr. art. 12-8	Pouls 72	Respiration 28
12 h. 05	» 12-8	» 72	» 28
Prise de sang (4), 4 ^e numération.			

Dose totale d'adrénaline : 0,319 mg. en 1 h. 14.

Suites de l'injection continue :

12 h. 10	Pr. art. 11,5-8	Pouls 72	Respiration 20
12 h.	» 12-8	» 68	» 20
15 h.	» 12-8	» 64	» 16

Bon état général.

Conclusions.

1) action sur la pression artérielle :

a) Les faibles doses de 0,00059 à 0,0009 abaissent la pression de 12-8 à 11-8.

b) Seuil : autour de 0,0047 mg. par kg. /heure dose qui relève la pression de 1 cm. de Hg.

2) action sur la glycémie :

Seuil entre 0,000,59 et 0,0009 mgr. par kgr. Heure.

- (1) — Avant l'injection 0,90 gr. ‰
- (2) — Pendant l'injection.
- (2) — Au bout de 15 m. (0,00058 mgr. par kgr.-Heure) : 0,91 gr. ‰.
- (3) — Au bout de 15 m. (0,0009 mgr. par kgr.-Heure) : 0,97 gr. ‰
- (4) — Au bout de 28 m. (doses successives de 0,0046, 0,0058, 0,0025 mgr. par kgr.-Heure : 1,24 ‰.

3) action sur la cholémie et la cholestérolémie :

- (1) — Avant : bilirubine 0,016 gr. ‰ Cholestérol 1,76 gr. ‰.
- (4) — Après : » 0,016 mgr. ‰ » 1,76 gr. ‰

4) action sur l'urée sanguine et les protides :

(1) — Avant :	0,20 gr. ‰	Albumines	87 gr. ‰.
(4) — Après :	0,20 gr. ‰	Albumines	88,2 gr. ‰.

5) action sur la formule sanguine :

1^{re} numération globulaire avant l'injection :

G. R.	4.860.000	
G. B.	5.800	
Polynucléaires	70	‰
Éosinophiles	1	‰
Grands mono	8	‰
Moyens mono	6	‰
Lymphocytes	15	‰

2^e numération globulaire : 15 minutes après l'injection :

G. R.	4.220.000	
G. B.	4.800	
Polynucléaires	66	‰
Éosinophiles	2	‰
Grands mono	9	‰
Moyens mono	6	‰
Lymphocytes	17	‰

3^e numération globulaire : 30 minutes après l'injection :

G. R.	5.680.000	
G. B.	5.900	
Polynucléaires	71	‰
Éosinophiles	1	‰
Grands mono	8	‰
Moyens mono	4	‰
Lymphocytes	16	‰

4^e numération globulaire : 1 h. 12 après l'injection :

G. R.	4.660.000	
G. B.	6.200	
Polynucléaires	73	‰
Éosinophiles	1	‰
Grands mono	4	‰
Moyens mono	5	‰
Lymphocytes	17	‰

Donc augmentation maxima de 820.000 G. rouges et de 400 G. blancs.

6) action sur la résistance globulaire : nulle.

(1) — Avant	H ₁ = 46 ; H ₂ = 42 ; H ₃ = 38
(4) — Après	H ₁ = 46 ; H ₂ = 42 ; H ₃ = 38

OBSERVATION VII. — I. C. *Adrénaline*.

Mor... André, 52 ans. Poids 65 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : Lymphosarcome généralisé.

Observation : 18 mois auparavant ablation d'un ganglion inguinal droit tuméfié, mais non douloureux. Nous n'avons pas d'autres renseignements sur sa nature. Depuis un mois et demi environ, diarrhée intense avec poussées fébriles à 40° intermittentes. Puis œdème des membres inférieurs, plus marqué à droite. Amaigrissement de plusieurs kg. Pas de syphilis antérieure.

A l'entrée, malade en pleine cachexie terminale, pâleur blafarde du visage et des téguments ; œdème prédominant au membre inférieur droit. Abdomen météorisé, douloureux dans l'hypochondre. Surtout on sent à la palpation une grosse masse ganglionnaire le long du trajet de l'artère iliaque externe ; les ganglions sont durs, ligneux, non mobiles, non douloureux. Foie un peu gros déborde de deux travers de doigts. Rate non palpable ni percutable. Les ganglions axillaires, sous-maxillaires, sont normaux. Cœur régulier, mais bruit de galop. Pouls 96. Pression artérielle 13-7. Réflexes normaux. Température entre 37°6 et 38, variable selon les jours. Pas de prurit.

Urines : ni sucre ni albumine.

Sang : urée 0,70 °/oo, bilirubine 28 mg. /°oo. Numération :

Hémoglobine	50 %
Valeur globulaire	1
Globules rouges	3.220.000
Globules blancs	4.400
Polynucléaires	72 %
Eosinophiles	2 %
Grands mono	9 %
Moyens mono	4 %
Lymphocytes	6 %

— *Injection intraveineuse lente et continue d'adrénaline* le 18 octobre 1935 :

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 13-7. Pouls 96. Respiration 16.

(1) Prise de sang ; première numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue*. — On utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent ;

1) *1^{re} solution* : 0,08 mg. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 50,4 cc. à l'heure, soit 0,0006 mg. par kg./heure, pendant 15 minutes, de 10 h. 27 à 10 h. 42.

— à 10 h. 35	Pr. art. 12-7	Pouls 100	Respiration 16
— à 10 h. 42	» 12-7	» 100	» 16
prise de sang (2), 2 ^e numération			

2^e vitesse : 74,4 cc. à l'heure, soit 0,0009 mg. par kg./heure, pendant 17 minutes, de 10 h. 42 à 10 h. 59.

— à 10 h. 47	Pr. art. 12,5-7	Pouls 96	Respiration 16
— à 10 h. 52	» 12,5-7	» 96	» 16
— à 10 h. 57	» 12,5-7	» 96	» 16
prise de sang (3), et 3 ^e numération			

2) *2^e solution* : 1,21 mg. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique. On cherche le seuil d'action sur la pression artérielle.

1^{re} vitesse : 74,4 cc. à l'heure, soit 0,0047 mg. par kg./heure, pendant 10 minutes, de 10 h. 59 à 11 h. 9.

— à 11 h. 2	Pr. art. 11,5-7	Pouls 96	Respiration 16
— à 11 h. 4	» 12,5-7	» 96	» 16

2^e vitesse : 102 cc. à l'heure, soit 0,0063 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 11 h. 9 à 11 h. 14.

Pr. art. 12,5-7 Pouls 96 Respiration 16

3^e vitesse : 120 cc. à l'heure, soit 0,0074 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 11 h. 14 à 11 h. 19.

Pr. art. 12,5-7 Pouls 104 Respiration 18

4^e vitesse : 130 cc. à l'heure, soit 0,008 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 11 h. 19 à 11 h. 24.

Pr. art. 12,5-7 Pouls 104 Respiration 18

5^e vitesse : 180 cc. à l'heure, soit 0,011 mg. par kg./heure, pendant 12 minutes, de 11 h. 24 à 11 h. 36.

— à 11 h. 26	Pr. art. 13-7	Pouls 112	Respiration 18
— à 11 h. 29	» 13-7	» 108	» 18
— à 11 h. 36	» 13,5-7	» 108	» 18
prise de sang (4), et 4 ^e numération			

Dose totale d'adrénaline : 0,337 mg. en 1 h. 9.

Suites de l'injection : la pression reste stable :

— à 11 h. 37	Pr. art.	13,5-7	Pouls	112	Respiration	20
— à 12 h.	»	12,5-7	»	112	»	20
— à 12 h. 30	»	13,7	»	96	»	16

Lendemain : même pression. Mais progrès de la cachexie.

Le malade meurt le 21 octobre 1935 : l'autopsie révèle la généralisation du lymphosarcome à l'intestin, au rein, presque entièrement envahi, aux surrénales, au cœur, blanchâtre, sans tissu myocardique normal. Rate assez petite. Foie blanchâtre, augmenté de volume. Poumons un peu scléreux avec de la congestion des lobes inférieurs.

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle :*

a) Les doses faibles de 0,0006 mg. à 0,008 mg. par kg./heure déterminent une *hypotension* de 13-7 à 11,5-7 avec oscillation du pouls autour de 96, chiffre de départ.

b) Le *seuil hypertensif* paraît être vers 0,011 mg. par kg./heure. Cette dose ramène d'abord la pression à la normale, puis l'augmente de 5 mm. de Hg. Le pouls s'accélère, ainsi que la respiration.

c) L'arrêt de l'injection a été suivi d'un retour à la valeur de départ : 13-7.

2) *Action sur la glycémie :*

(1) — avant l'injection	1,06 gr. ‰
(2) — après 15 m. d'injection à 0,0006 mgr. par kg./heure. ...	1,04 gr. ‰
(3) — après 15 m. d'injection à 0,0009 mgr. par kg./heure. ...	1,02 gr. ‰
(4) — après 37 m. d'injection aux doses successives de 0,0046 à 0,011 mgr. par kg./heure	1,14 gr. ‰

Donc modifications minimales de la glycémie pour des doses actives chez d'autres.

3) *Action sur la bilirubine, le cholestérol du sang :*

(1) — avant	Bilirubine	0,028 gr. ‰	Cholestérol	1,07 gr. ‰
(4) — après	»	0,020 gr. ‰	»	1,07 gr. ‰

4) *Action sur l'urée et les protides sanguines :*

(1) — avant	Urée	0,70 gr. ‰	Albumines	51,40 gr. ‰
(2) — après	»	0,70 gr. ‰	»	52,50 gr. ‰

5) *Splénocontraction* : action sur la formule sanguine. On observe

une forte polyglobulie rouge de 1.780.000 et une faible augmentation des leucocytes (300).

1^{re} numération, avant l'injection :

G. R.	2.020.000	
G. B.	3.800	
Polynucléaires	80	%
Eosinophiles	3	%
Grand mono	6	%
Moyen mono	5	%
Lymphocytes	6	%

2^e numération : 15 minutes après le début :

G. R.	2.140.000	
G. B.	4.100	
Polynucléaires	76	%
Eosinophiles	2	%
Grand mono	5	%
Moyen mono	8	%
Lymphocytes	9	%

3^e numération : 30 minutes après le début :

G. R.	3.720.000	
G. B.	3.600	
Polynucléaires	78	%
Eosinophiles	1	%
Grand mono	7	%
Moyen mono	6	%
Lymphocytes	8	%

4^e numération : 69 minutes après le début :

G. R.	3.800.000	
G. B.	4.000	
Polynucléaires	75	%
Eosinophiles	1	%
Grand mono	8	%
Moyen mono	8	%
Lymphocytes	8	%

6) Action sur la résistance globulaire :

- (1) — Avant $H_1 = 5,0$; $H_2 = 4,2$; $H_3 = 3,2$
 (4) — après $H_1 = 5,0$; $H_2 = 4,4$; $H_3 = 3,2$

7) *Action sur la coagulation, pas de changement du temps de coagulation : 10 minutes.*

OBSERVATION VIII. — I. C. *Adrénaline*.

M^{me} Jos... Rose, 45 ans. Poids 45 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : syphilis hépatique.

Observation : Début progressif depuis plusieurs mois : asthénie, anorexie, amaigrissement. Depuis 15 jours, fièvre entre 39° et 40°. A l'entrée : facies jaunâtre, subictère des conjonctives. Œdème des membres inférieurs. Foie gros, débordant de 4 travers de doigt le rebord costal pour le lobe droit qui est nettement hypertrophié par rapport au reste de la glande ; surface lisse ; consistance accrue. Rate ni palpable ni percevable. Réflexes achilléens abolis, rotuliens diminués. Douleurs à la pression des masses musculaires. Diminution de la sensibilité objective. Amnésie des faits récents. Alcoolisme avoué. On pense à une hépatite subaiguë, peut être graisseuse.

Réaction de Bordet-Wassermann positive. Urines : albuminurie légère, pas de sucre. Sang : urée 1,70 gr. $\text{o}/_{100}$, cholestérol 1,68 gr., cholémie : 66 mg. $\text{o}/_{100}$; sels biliaires : 0.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline le 23 octobre 1935.

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 12-8 ; pouls 64 ; respiration 16

Prise de sang (1) pour dosage. 1^{re} numération.

— *Marche de l'injection continue* : On utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1^{re} solution : 0,11 mg. d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 45 cc. à l'heure, soit 0,00055 mg. par kg./heure, pendant 15 minutes, de 11 h. 15 à 11 h. 30.

— à 11 h. 25	Pr. art. 11,5-8	Pouls 64	Respiration 16
— à 11 h. 30	» 11,5-8	» 64	» 16
			Prise de sang (2), 2 ^e numération

2^e vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0,0011 mg. par kg./heure, pendant 20 minutes, de 11 h. 30 à 11 h. 50.

— à 11 h. 30	Pr. art. 11,5-8	Pouls 64	Respiration 16
— à 11 h. 40	» 11-8	» 72	» 20
— à 11 h. 45	» 11,5-8	» 72	» 20
			Prise de sang (3), 3 ^e numération

2^e solution : 0,84 mg. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0,0047 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 11 h. 50 à 11 h. 55.

— à 11 h. 55 Pr. art. 12-8 Pouls 74 Respiration 20

2^e vitesse : 114 cc. à l'heure, soit 0,007 mg. par kg./heure, pendant 13 minutes, de 11 h. 55 à 12 h. 08.

— à 12 h. Pr. art. 11-7,5 Pouls 88 Respiration 20
— à 12 h. 8 » 12-8 » 88 » 20

3^e vitesse : 120 cc. à l'heure, soit 0,0074 mg. par kg./heure, pendant 10 minutes, de 12 h. 8 à 12 h. 18.

— à 12 h. 8 Pr. art. 12,5-8 Pouls 88 Respiration 20
— à 12 h. 10 » 11,5-7 » 88 » 20
— à 12 h. 18 » 11-8 » 112 » 20

4^e vitesse : 150 cc. à l'heure soit 0,0093 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 12 h. 18 à 12 h. 23.

— à 12 h. 18 Pr. art. 11-8 Pouls 112 Respiration 20
— à 12 h. 20 » 11,5-8 » 112 » 20
— à 12 h. 23 » 11,5-8 » 112 » 20

5^e vitesse : 180 cc. à l'heure, soit 0,011 mg. par kg./heure, pendant 9 minutes, de 12 h. 23 à 12 h. 32.

— à 12 h. 23 Pr. art. 11,5-8 Pouls 112 Respiration 20
— à 12 h. 25 » 12-8 » 100 » 20
— à 12 h. 32 » 12,5-8 » 96 » 20

6^e vitesse : 198 cc. à l'heure, soit 0,0124 mg. par kg./heure, pendant 8 minutes, de 12 h. 32 à 12 h. 40.

— à 12 h. 32 Pr. art. 12,5-8 Pouls 96 Respiration 20
— à 12 h. 35 » 13-8 » 96 » 20
— à 12 h. 40 » 13,5-8 » 96 » 20
Prise de sang (4),
4^e numération

7^e vitesse : 55 cc. à l'heure, soit 0,003 mg. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 12 h. 40 à 12 h. 45.

— à 12 h. 45 Pr. art. 12,5-8 Pouls 86 Respiration 20

Dose totale d'adrénaline : 0,364 mg. en 1 h. 30.

Suites de l'injection continue :

— à 13 h. Pr. art. 11,5-8
— à 15 h. » 12-8

Bon état général.

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle.*

a) Les doses faibles de 0,00055 à 0,0079 mgr. par kg./heure déterminent une légère *hypotension* de 12-8 à 11-8 avec accélération du pouls de 64 à 112.

b) Le *seuil hypertensif* paraît être entre 0,0095 et 0,01 mgr. par kg./heure.

c) La dose terminale de 0,0025 mgr. par kg./heure refait tomber la pression de 13,5-8 à 11,5-8.

d) Après l'arrêt, hypotension légère pendant plusieurs heures.

2) *Action sur la glycémie :*

(1) — Avant l'injection	0,88 gr. ‰
(2) — Au bout de 15 m. d'injection à 0,00055	0,87 gr. ‰
(3) — Au bout de 15 m. d'injection à 0,0011	0,89 gr. ‰
(4) — Au bout de 50 m. d'injection à des doses progressives de 0,0047 à 0,010	1,15 gr. ‰

Donc, hyperglycémie pour des doses supérieures à 0,0047 mg. par kg./heure. Le seuil n'a donc pu être déterminé.

3) *Action sur la bilirubine et le cholestérol du sang :*

(1) — Avant : Bilirubine : 0,016 gr. ‰	Cholestérol : 1,5 gr. ‰
(4) — Après : » : 0,016 gr. ‰	» : 1,35 gr. ‰

4) *Action sur les protides du sang.*

(1) — Avant : 68,6 gr. ‰
(4) — Après : 67,5 gr. ‰

5) *Spléno-contraction :*

1^{re} numération globulaire avant l'injection :

G. R.	3.820.000
G. B.	3.200
Polynucléaires	78 ‰
Éosinophiles	1 ‰
Grand mono	4 ‰
Moyen mono	3 ‰
Lymphocytes	14 ‰

2^e numération : 15 minutes après le début.

G. R.	3.960.000
G. B.	3.600
Polynucléaires	74 ‰
Éosinophiles	2 ‰
Grand mono	7 ‰
Moyen mono	4 ‰
Lymphocytes	13 ‰

3^e numération globulaire : 30 minutes après le début :

G. R.	4.280.000
G. B.	4.000
Polynucléaires	76 %
Éosinophiles.....	0
Grand mono.....	8 %
Moyen mono.....	5 %
Lymphocytes.....	11 %

4^e numération globulaire : 1 h. 20 après le début :

G. R.	3.760.000
G. B.	3.800
Polynucléaires	80 %
Éosinophiles.....	1 %
Grands mono	4 %
Moyens mono	5 %
Lymphocytes.....	10 %

Donc, accroissement maximum de 460.000 G. rouges et de 800 G. blancs.

6) Action sur la résistance globulaire : nulle.

(1) — avant.....	H ₁ = 4,6 ; H ₂ = 4,0 ; H ₃ = 3,8
(4) — après	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,8

7) Action sur la coagulation : pas de modification du temps de coagulation : 12 minutes.

OBSERVATION IX. — I. C. Adrénaline.

M^{me} Gorb... 54 ans. Poids 53 kg. Consultante du service du D^r CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : anémie pernicieuse.

Observation : Début deux ans auparavant par des douleurs dans l'hypochondre droit, quelques vomissements sans hématomèses ni mélæna. Anémie de type pernicieux : 2 millions de globules rouges (dont quelques-uns nucléés), 6.200 globules blancs ; valeur globulaire supérieure à 1. En décembre, seulement 1.600.000 G. R. Depuis, traitement par le foie de veau et l'estomac de porc. Actuellement meilleur état (voir numération). Poumons normaux. Cœur normal. Pouls 76, P. A. 15,5-10. Foie de volume normal. Rate non palpable ni percutable. Réflexes normaux. Urines : ni sucre ni albumine.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline, le 25 octobre 1935.

— Avant l'injection continue :

Pr. art. 15,5-10 ; pouls : 76 ; resp. 20. Prise de sang (1), 1^{re} numération.

Marche de l'injection continue : on utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1^{re} solution : 0,1 mgr. d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 55 cc. à l'heure, soit 0,00052 mgr. par kg. heure, pendant 19 minutes, de 11 h. 21 à 11 h. 40.

— 11 h. 30	Pr. art. 15,5-9	Pouls 76	Respiration 20
— 11 h. 36	» 15,5-9	» 68	» 20
			Prise de sang (2),
			2 ^e numération.
— 11 h. 40	» 15,5-9	» 68	» 20

2^e vitesse : 102 cc. à l'heure, soit 0,0009 mgr. par kg./heure, pendant 20 minutes, de 11 h. 40 à 12 heures.

11 h. 50	Pr. art. 15,5-9	Pouls 64	Respiration 16
11 h. 55	» 15,5-9	» 64	» 16
			Prise de sang (3),
			3 ^e numération.

2^e solution : 0,80 mgr. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 102 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg./heure, pendant 15 minutes de 12 heures à 12 h. 15.

12 h. 15	Pr. art. 18,5-9	Pouls 76	Respiration 16
12 h. 15	» 16,5-9	» 84	» 24

2^e vitesse : 55 cc. à l'heure, soit 0,0027 mgr. par kg./heure, pendant 25 minutes, de 12 h. 15 à 12 h. 40.

12 h. 20	Pr. art. 15,5-9	Pouls 84	Respiration 24
12 h. 30	» 15,5-9	» 84	» 24
12 h. 40	» 15,5-9	» 84	» 24
			Prise de sang (4), et
			4 ^e numération.

Dose totale d'adrénaline : 0,151 mgr. en 1 h. 19.

Suites de l'injection continue :

12 h. 45	Pr. art. 15,5-9	Pouls 74	Respiration 16
----------	-----------------	----------	----------------

L'injection a été très bien tolérée.

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle* : le seuil hypertensif paraît être un peu inférieur à 0,005 mgr./heure.

2) *Action sur la glycémie :*

1) avant l'injection	1,31 gr. $\frac{\circ}{\circ\circ}$
2) au bout de 15 m. d'injection à 0,0005 mg. par kg./heure	1,14 gr. $\frac{\circ}{\circ\circ}$
3) au bout de 15 m. d'injection à 0,0009 mg. par kg./heure	1,29 gr. $\frac{\circ}{\circ\circ}$
4) au bout de 40 m. à des doses successives de 0,0005, 0,0027 mg. par kg./heure	1,41 gr. $\frac{\circ}{\circ\circ}$

Le seuil hyperglycémiant est entre 0,0009 et 0,005 mgr. par kgr./heure.

3^o *action sur la bilirubine.*

(1) — avant : bilirubine.	0,025 gr. $\frac{\circ}{\circ\circ}$
(4) — après : »	0,025 gr. $\frac{\circ}{\circ\circ}$

4) *action sur la formule sanguine :*

1^{re} *numération globulaire : avant l'injection.*

G. R.	2.420.000
G. B.	3.600
Polynucléaires	67 $\frac{\circ}{\circ}$
Éosinophiles	2 $\frac{\circ}{\circ}$
Grands mono	3 $\frac{\circ}{\circ}$
Moyens mono	23 $\frac{\circ}{\circ}$
Lymphocytes	21 $\frac{\circ}{\circ}$
Myélocytes	4 $\frac{\circ}{\circ}$

2^e *numération : au bout de 15 minutes d'injection.*

G. R.	3.540.000
G. B.	4.800
Polynucléaires	70 $\frac{\circ}{\circ}$
Éosinophiles	1 $\frac{\circ}{\circ}$
Grand mono	5 $\frac{\circ}{\circ}$
Moyen mono	4 $\frac{\circ}{\circ}$
Lymphocytes	19 $\frac{\circ}{\circ}$
Myélocytes	1 $\frac{\circ}{\circ}$

3^e *numération : au bout de 34 minutes d'injection.*

G. R.	2.460.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	64 $\frac{\circ}{\circ}$
Éosinophiles	3 $\frac{\circ}{\circ}$
Grand mono	7 $\frac{\circ}{\circ}$
Moyen mono	6 $\frac{\circ}{\circ}$
Lymphocytes	18 $\frac{\circ}{\circ}$
Myélocytes	2 $\frac{\circ}{\circ}$

4^e *numération : au bout de 1 heure 19 minutes d'injection.*

G. R.	2.920.000
G. B.	4.000
Polynucléaires	66 $\frac{\circ}{\circ}$
Éosinophiles	1 $\frac{\circ}{\circ}$
Grand mono	10 $\frac{\circ}{\circ}$

Moyen mono	6 %
Lymphocytes.....	16 %
Myélocytes	1 %

Donc, accroissement maximum de 1.120.000 G. Rouges et de 1.200 G. Blancs.

6^e action sur la résistance globulaire, nulle pendant la durée de l'injection :

(1) — avant.....	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,4
(2) — après	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,4

OBSERVATION X. — I. C. Adrénaline.

Mme Borg... Jeanne, 36 ans, poids 44 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : Ictère catarrhal, mais avec gros foie et grosse rate, survenu chez une syphilitique.

Observation :

Syphilis traitée depuis trois ans ; le novarsénobenzol a été employé comme traitement contre la roséole, pour une seule série. Depuis Hg et Bi. Début de l'ictère actuel il y a 15 jours par des troubles digestifs, nausées, vomissements. Puis ictère franc avec cholurie et décoloration des matières, sans fièvre et sans douleurs. Actuellement foie gros, non douloureux, lisse, régulier. La rate est nettement palpable. Pas de circulation collatérale. Poumons normaux. Cœur normal. Pouls 68. Pression artérielle 11, 5-7. Réflexes normaux. Urines colorées, choluriques, ni sucre ni albumine.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline le 2 octobre 1935 :

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 11,5-7 Pouls 68 Respiration 24
Prise sang (1), 1^{re} numération.

La rate est nettement palpable.

— *Marche de l'injection continue* :

On utilise successivement deux solutions d'adrénaline de titre différent :

1) 1^{re} solution : 0,05 mgr. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 55 cc. à l'heure, soit 0,0006 mgr. par kg. /heure pendant 20 minutes, de 11 heures à 11 h. 20 m.

— à 11 h. 5	Pr. art. 10,5-7	Pouls 68	Respiration 24
— à 11 h. 15	» 10-8	» 72	» 24
— à 11 h. 20	» 10-8	» 72	» 24
Prise de sang (2), et 2 ^e numération.			

2^e vitesse : 102 cc. à l'heure, soit 0,001 mgr. par kg. /heure, pendant 20 minutes, de 11 h. 20 à 11 h. 40.

— à 11 h. 22	Pr. art. 11,5-8	Pouls 92	Respiration 20
— à 11 h. 36	» 11,6-8	» 92	» 20
La rate n'est plus perceptible au palper. 11 h. 40 prise de sang (3) pour dosage ; 3 ^e numération.			

2) *Deuxième solution* : 1,32 mgr. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 55 cc. à l'heure, soit 0,0056 mgr. par kg. /heure, pendant 11 m. de 11 h. 40 à 11 h. 51.

— à 11 h. 48	Pr. art. 12-8	Pouls 96	Respiration 24
— à 11 h. 50	» 12-8	» 96	» 24

2^e vitesse : 96 cc. à l'heure, soit 0,0096 mgr. par kg. /heure, pendant 9 m., de 11 h. 51 à 12 heures.

— à 11 h. 52	Pr. art. 12-8	Pouls 100	respiration 24
— à 12 h.	» 12,5-8	» 104	» 24

2^e vitesse : 118 cc. à l'heure, soit 0,011 mgr. par kg. /heure, pendant 7 m., de 12 heures à 12 h. 7 m.

— 12 h. 5	Pr. art. 13-8	Pouls 104	Respiration 24
— 12 h. 6	» 13,5-8	» 112	» 32

La malade éprouve une sensation de malaise avec palpitations.

4^e vitesse : 55 cc. à l'heure, soit 0,0055 mgr. par kg. /heure. pendant 17 m., de 12 h. 7 à 12 h. 24.

— à 12 h. 20	Pr. art. 13-8	Pouls 92	Respiration 24
— 12 h. 24	prise de sang (4) ; 4 ^e numération globulaire.		

Dose totale d'adrénaline : 0,213 mgr. en 1 h. 24 m.

Suites de l'injection :

— 12 h. 27	Pr. art. 11,5-8	Pouls 104	Respiration 24
------------	-----------------	-----------	----------------

On sent de nouveau la rate (3 m. après l'arrêt).

La malade n'eut aucun malaise, ni fièvre après l'injection. Le lendemain, la pression était toujours à 11,5-8.

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle* :

a) la dose faible de 0,0006 mgr. par kg. /heure abaisse la pression de 11,5-7 à 10,5-7. La dose de 0,001 la relève au chiffre initial.

b) le seuil hypertensif est entre 0,001 et 0,0056 mgr. par kg. /heure dose qui élève la pression de 0 cm.5 de Hg.

2) *Action sur la glycémie :*

(1) — avant l'injection	0,68 gr. ‰
(2) — au bout de 20 m. d'injection de 0,0006 mgr. par kg./heure ...	0,70 gr. ‰
(3) — au bout de 20 m. d'injection à 0,001 mgr. par kg./heure	0,61 gr. ‰
(4) — au bout de 44 m. d'injection à des doses successives de 0,0056, 0,0096, 0,011, 0,0055 mgr. par kg./heure.	0,62 %

Le seuil hyperglycemiant est donc supérieur à 0,011 mgr. par kg./heure.

3) *Action sur le bilirubine, les sels biliaires et le cholestérol du sang.*

	Bilirubine	Sels biliaires	Cholestérol
(1) — avant.....	0,33 gr. ‰	0,060 gr. ‰	1,25 gr. ‰
(4) — après	0,33 gr. ‰	0,056 gr. ‰	1,25 gr. ‰

4) *Action sur les albumines du sérum.*

(1) — avant : albumines	63,5 gr. ‰
(4) — après »	65,2 gr. ‰

5) *spléno-contraction.*

a) *La rate s'est nettement contractée ; elle ne fut plus perçue à partir de la 30^e minute après le début de l'injection. Elle a repris son volume trois minutes après l'arrêt.*

b) *Formule sanguine :*

1^{re} *numération : avant l'injection :*

G. R.	3.420.000
G. B.	5.300
Polynucléaires	80 %
Éosinophiles	1 %
Grands mono.....	6 %
Moyens mono.....	5 %
Lymphocytes.....	8 %

2^e *numération globulaire : au bout de 20 minutes d'injection :*

G. R.	3.840.000
G. B.	5.500
Polynucléaires	77 %
Éosinophiles	1 %
Grand mono.....	7 %
Moyen mono	6 %
Lymphocytes.....	9 %

3^e *numération globulaire : au bout de 40 minutes d'injection :*

G. R.	3.960.000
G. B.	6.200

Sallet

Polynucléaires	81 %
Éosinophiles	0
Grands mono.....	8 %
Moyens mono.....	7 %
Lymphocytes.....	4 %

4^e numération globulaire : au bout de 1. h 24 d'injection :

G. R.	5.100.000
G. B.	6.800
Polynucléaires	75 %
Éosinophiles	2 %
Grands mono	5 %
Moyen mono	6 %
Lymphocytes.....	12 %

Donc accroissement de 1.690.000 globules rouges et de 1.500 globules blancs.

6) *Résistance globulaire* : elle est restée sans changement :

(1) — avant l'injection	$H_1 = 4,0$; $H_2 = 3,6$; $H_3 = 3,0$
(4) — après l'injection	$H_1 = 4,0$; $H_2 = 3,6$; $H_3 = 3,6$

OBSERVATION XI. — I. C. *Adrénaline*.

D... André, 28 ans. Poids 87 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : Sujet normal.

Observation : Cinq mois auparavant, spirochétose ictéro-hémorragique typique avec séro-diagnostic positif (technique de PETTIT).

Actuellement très bon état général. Foie normal, Rate non palpable. Poumons : quelques râles ronflants en rapport avec une petite infection saisonnière du rhino-pharynx. Cœur normal. Pouls 84 ; T. A 15-8. Réflexes normaux. Urines : ni sucre, ni albumine.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline le 30 octobre 1935.

Nous n'avons pas cherché ici le seuil d'hyperglycémie de façon à suivre les variations de la résistance sous l'influence de doses assez constantes et voisines du seuil hypertensif. En fait celui-ci était un peu plus bas que d'ordinaire, et nous n'avons pas pu monter jusqu'à la dose de 0,01 mgr. par kg. /heure que nous voulions faire.

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 15-8 ; pouls 84 ; respiration 16. Prise de sang (1) et 1^{re} numération.

— *Marche de l'injection continue* : Nous n'avons employé qu'une solution de 1 mgr. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 45 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg. /heure, pendant 30 minutes, de 12 h. 20 à 12 h. 50.

— 12 h. 30	Pr. art.	15-8	Pouls	84	Respiration	16
— 12 h. 35	»	17-8	»	84	»	20
						Prise de sang (2) et 2 ^e numération.
— 12 h. 45	»	15-8	»	100	»	20
— 12 h. 50	»	15-8	»	100	»	20

Palpitations vers 12 h. 35 pendant quelques minutes, le malade éprouve la sensation de battements cardiaques énergiques.

2^e vitesse : 75 cc. à l'heure, soit 0,008 mgr. par kg. /heure, pendant 15 minutes, de 12 h. 50 à 13 h. 5.

— 12 h. 55	Pr. art.	16-8	Pouls	100	Respiration	20
— 12 h. 57	»	17-8	»	82	»	20
— 13 h. 5	»	17-8	»	82	»	20
						Prise de sang (3) et 3 ^e numération.

A 12 h. 55 palpitations qui cessent en quelques minutes.

3^e vitesse : 45 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg. /heure, pendant 20 minutes, de 13 h. 5 à 13 h. 25.

— 13 h. 10	Pr. art.	16-8	Pouls	108	Respiration	20
— 13 h. 15	»	15,5-8	»	108	»	20
— 13 h. 18	»	17-8	»	112	»	16
— 13 h. 25	»	16-8	»	108	»	20
						Prise de sang (4) et 4 ^e numération.

Le malade tousse à deux ou trois reprises, d'où élévation transitoire de la pression.

Dose totale d'adrénaline : 0,562 mgr. en 1 h. 5 m.

Suites de l'injection :

— 13 h. 27	Pr. art.	15-8	Pouls	132	Respiration	16
— 13 h. 40	»	14-8	»	120	»	16
Le lendemain	»	15-8	»	84	»	16

Conclusions :

1) Action sur la pression artérielle :

a) seuil hypertensif : entre 0,005 mgr. et 0,008 mgr. par kg. /heure

b) phase d'hypotension légère après l'arrêt.

2) Action sur la glycémie :

(1) — avant l'injection	0,98 gr. ‰
(2) — au bout de 30 m. d'injection de 0,005 mgr. par kg./heure	1,49 gr. ‰
(3) — au bout de 15 m. 0,008 »	1,66 gr. ‰
(4) — au bout de 20 m. 0,005 »	1,70 gr. ‰

Donc seuil inférieur à 0,005 mgr. par kg. /heure.

3) Action sur la bilirubine, le cholestérol et les sels biliaries du sang :

	Bilirubine	Cholestérol	Sels biliaries
(1) — avant	0,012 gr. ‰	1,75	0
(4) — après	0,012 gr. ‰	1,70	0

4) Action sur l'urée et les albumines du sérum :

(1) — avant : albumines	78,9 gr. ‰
(4) — après : »	77,8 gr. ‰

5) Action sur la formule sanguine :

1^{re} numération : avant l'injection :

G. R.	4.060.000
G. B.	3.600
Polynucléaires	78 ‰
Éosinophiles	2 ‰
Grand mono	9 ‰
Moyen mono	5 ‰
Lymphocytes	6 ‰

2^e numération : 15 minutes après le début :

G. R.	4.940.000
G. B.	4.600
Polynucléaires	74 ‰
Éosinophiles	1 ‰
Grands mono	7 ‰
Moyens mono	9 ‰
Lymphocytes	9 ‰

3^e numération globulaire : 45 minutes après le début :

G. R.	4.340.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	74 ‰
Éosinophiles	1 ‰
Grands mono	7 ‰
Moyens mono	9 ‰
Lymphocytes	9 ‰

4^e numération globulaire : 1 h. 5 après le début :

G. R.	4.320.000
G. B.	5.200
Polynucléaires	72 ‰
Éosinophiles	2 ‰
Grands mono	9 ‰
Moyens mono	8 ‰
Lymphocytes	9 ‰

Donc accroissement maximum de 880.000 G. R. et de 1.600 G. B.

6) Action sur la résistance globulaire : nulle.

(1) — avant	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,4 ; H ₃ = 3,6
(4) — après	H ₁ = 5,0 ; H ₂ = 4,6 ; H ₃ = 3,6

OBSERVATION XII. — I. C. *Adrénaline*.

Bonz... Marthe, 29 ans. Poids 74 kg. Service du D^r Et. CHABROL.
(Saint-Antoine).

Diagnostic : anémie splénique de type pernicieux en voie d'amélioration thérapeutique.

Observation : pyélonéphrite il y a 2 ans, suivie d'un amaigrissement de 10 kg. Puis asthénie, anémie. A une 1^{re} numération, le 13 avril 1934, deux millions de globules rouges ; puis 1 million de G. R., leucopénie, valeur globulaire supérieure à l'unité, hématies nucléées. On trouve également une grosse rate. Traitée par des transfusions (200 et 300 cc.) et par du foie de veau associé à l'estomac de porc, cette anémie s'améliore : 3 millions en avril, 3 millions en juin 1934. Rechute en mai 1935, le 15 juillet 2.700.000, même traitement en juillet 4.300.000 G. R., en octobre 3.200.000.

Actuellement elle revient pour contrôle. Le foie déborde à peine les fausses-côtes. La rate est grosse et déborde de trois travers de doigt le rebord costal. Elle est lisse, régulière, indolente. Cœur normal ; pouls 96. T. A 15-9. Poumons normaux. Réflexes normaux. Urines : ni sucre ni albumine.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline le 4 novembre 1935 :

Elle vise à l'étude de la splénocontraction et du seuil d'hypertension artérielle, de façon à voir les perturbations entraînées par la plus forte dose d'adrénaline susceptible d'être donnée sans inconvénient pour la malade.

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 15-9 ; pouls 96 ; respiration 20. Prise de sang (1) et 1^{re} numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue* : Solution d'adrénaline : 2,15 mgr. dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 50 cc. à l'heure, soit 0,0048 mgr. par kg. /heure, pendant 45 m., de 11 heures à 11 h. 45.

— à 11 h.	Pr. art. 15-8	Pouls 96	Respiration 20
— à 11 h. 5	» 14-8	» 92	» 16

2^e numération.

La rate n'est plus perceptible.

— 11 h. 15	Pr. art. 15-8	Pouls 92	Respiration 16
			3 ^e numération.
— 11 h. 25	» 14-8	» 92	» 16
— 11 h. 30	» 14-8	» 100	» 16
			4 ^e numération.

— 11 h. 45 prise de sang (2).

2^e vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,0058 mgr. par kg. /heure, pendant 5 minutes, de 11 h. 47 à 11 h. 52.

— 11 h. 47	Pr. art. 14,5-8	Pouls 100	Respiration 16
— 11 h. 52	» 14,5-8	» 100	» 16

3^e vitesse : 80 cc. à l'heure, soit 0,0077 mgr. par kg. /heure, pendant 8 minutes, de 11 h. 52 à 12 heures.

— 11 h. 52	Pr. art. 15,5-8	Pouls 108	Respiration 20
— 11 h. 57	» 14-8	» 108	» 20

4^e vitesse : 100 cc. à l'heure, soit 0,0096 mgr. par kg. /heure, pendant 8 minutes, de 12 heures à 12 h. 8.

— 12 h.	Pr. art. 13,5-8	Pouls 108	Respiration 20
— 12 h. 4	» 14-8	» 92	» 20

5^e vitesse : 114 cc. à l'heure, soit 0,011 mgr. par kg. /heure, pendant 7 minutes, de 12 h. 8 à 12 h. 15.

— 12 h. 8	Pr. art. 15-8	Pouls 130	Respiration 20
— 12 h. 15	» 16-8	» 130	» 20

Céphalée assez forte avec sensation de battements énergiques.

6^e vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,0058 mgr. par kg. /heure, pendant 20 m. de 12 h. 15 à 12 h. 40.

— 12 h. 15	Pr. art. 15-8	Pouls 130	Respiration 20
— 12 h. 40	» 17-8	» 133	» 20

Prise de sang (3), et
5^e numération.

7^e Vitesse : 40 cc. à l'heure, soit 0,0038 mgr. par kg./heure pendant 5 minutes de 12 h. 40 à 12 h. 45.

— 12 h. 45	Pr. art. 15-8	Pouls 133	Respiration 20
------------	---------------	-----------	----------------

Dose totale d'adrénaline : 0,73 mgr. en 1 h. 45 m.

Suites de l'injection :

— 12 h. 47	Pr. art. 14-8	Pouls 112
— 12 h. 55	» 14-8	» 100

La rate reprend son volume antérieur. La céphalée persiste tout l'après-midi. Le lendemain la pression est de 15-8.

Conclusions :

1) Action sur la pression artérielle :

a) les doses de 0,0048 et de 0,0058 mgr. par kg. /heure déterminent une hypotension de 15-9 à 14-8 avec ralentissement léger du pouls et de la respiration.

b) le seuil est entre 0,0096 et 0,011 mgr. par kg./heure.

c) Le ralentissement à 0,0058 maintient la pression et même celle-ci s'élève vers la fin. De même pour la dose encore plus faible de 0,0038 mgr. par kg. /heure.

L'arrêt de l'injection est suivi d'une légère hypotension.

2) *Action sur la glycémie :*

(1) — avant l'injection	0,96 gr. ‰
(2) — au bout de 45 m. d'injection de 0,0048 mgr. par kg./heure ...	1,81 gr. ‰
(3) — au bout de 43 m. d'injection aux doses successives de 0,0058, 0,0077, 0,0096, 0,014, 0,0058, 0,0038 mgr. par kg./heure ..	2,38 gr. ‰

Seuil inférieur à 0,0048 mgr. par kg. /heure.

3) *Action sur la bilirubine, les sels biliaires, le cholestérol du sang.*

	Bilirubine	Sels biliaires	Cholestérol
(1) — avant.....	0,016 gr. ‰	0 gr. ‰	1,48 gr. ‰
(3) — après	0,016 gr. ‰	0 gr. ‰	1,48 gr. ‰

4) *Action sur l'urée, et les protides sanguins.*

(1) — avant : Urée 0,30 gr. ‰	Albumines 82,5 gr. ‰
(3) — après » 0,30 gr. ‰	» 80,7 gr. ‰

5) *Spléno-contraction :*

a) La rate, en 5 m. disparaît derrière le grill costal ; puis elle reprend son volume antérieur 10 minutes après l'arrêt.

b) *Action sur la formule sanguine :*

1^{re} numération globulaire : avant l'injection.

G. R.	3.560.000
G. B.	3.800
Polynucléaires	74 ‰
Éosinophiles	8 ‰
Grands mono.....	3 ‰
Moyens mono	2 ‰
Lymphocytes.....	11 ‰
Myélocytes	2 ‰

2^e numération globulaire : 5 m. après le début :

G. R.	3.720.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	68 ‰
Éosinophiles	9 ‰
Grands mono.....	2 ‰
Moyens mono.....	6 ‰
Lymphocytes	15 ‰

3^e numération globulaire : 15 m. après le début :

G. R.	4.120.000
G. B.	5.800
Polynucléaires	75 ‰
Éosinophiles	5 ‰

Grands mono	4 %
Moyens mono	0
Lymphocytes	15 %

4^e numération globulaire : 30 m. après le début :

G. R.	3.680.000
G. B.	4.200
Polynucléaires	71 %
Éosinophiles	7 %
Grands mono	1 %
Moyens mono	6 %
Lymphocytes	15 %

5^e numération globulaire : 1 h. 40 m. après le début :

G. R.	4.960.000
G. B.	6.400
Polynucléaires	68 %
Éosinophiles	4 %
Grands mono	2 %
Moyens mono	23 %

Donc accroissement maximum de 1.400.000 globules rouges et 2.600 globules blancs.

6) Action sur la résistance globulaire : nulle.

(1) — Avant	$H_1 = 4,6$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$
(3) — Après	$H_1 = 4,6$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$

OBSERVATION XIII. — I. C. Adrénaline.

Jac... Louis, 21 ans. Poids 64 kg. Service du D^r CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : splénomégalie paludéenne chronique.

Observation : Paludisme depuis un an et demi avec crises mensuelles. Grosse rate débordant le grill costal de deux travers de doigts. Foie normal. Cœur normal. Pouls 84. T. A. 14-8. Poumons : normaux. Réflexes normaux. Urines : ni sucre ni albumine. Aucune notion de syphilis dans les antécédents.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline le 5 novembre 1935 — avant l'injection continue :

Pr. art. : 14-8 ; Pouls : 84 ; Respiration : 16 ; Prise de sang (1) et 1^{re} numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue* : solution 1,92 mgr. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 51 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg. /heure, pendant 1 h. 40, de 10 h. 57 à 12 h. 20 :

— à 11 h. 2	Pr. art. 14-8	Pouls 84	Respiration 16	
			Rate contractée	
			2 ^e numération	
— à 11 h. 7	» 16-8	» 84	» 20	
— à 11 h. 10	» 15-8	» 96	» 20	
— à 11 h. 12	» 15,5-8	» 96	» 20	
			3 ^e numération	
— à 11 h. 20	» 15-8	» 96	» 20	
— à 11 h. 24	» 14,5-8	» 92	» 20	
			Sensation de battements cardiaques énergiques	
— à 11 h. 33	» 13,5-7	» 84	» 20	
			prise de sang (2)	
— à 11 h. 45	» 13,5-7	» 88	» 20	
— à 11 h. 50	Pr. art. 12,5-6	Pouls 92	Respiration 22	
— à 11 h. 54	» 13,5-6	» 92	» 22	
— à 11 h. 57	» 13,5-6	» 96	» 22	
			Prise de sang (3)	
			céphalée et pâleur	
— à 12 h. 15	» 14-6	» 96	» 22	
— à 12 h. 15	» 14-6	» 96	» 22	
— à 12 h. 20	» 14-6,5	» 104	» 22	

2^e vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,006 mgr. par kg. /heure, pendant 3 minutes, de 12 h. 20 à 12 h. 23.

— 12 h. 20	Pr. art. 14-7	Pouls 104	Respiration 22
— 12 h. 23	» 14-7	» 104	» 22

3^e vitesse : 84 cc. à l'heure, soit 0,008 mgr. par kg. /heure, pendant 27 minutes, de 12 h. 23 à 12 h. 50.

— 12 h. 23	Pr. art. 14-7	Pouls 104	Respiration 22	
— 12 h. 40	» 14-7	» 100	» 28	
			prise de sang (4)	
			et 4 ^e numération globulaire	

4^e vitesse : 51 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg. /heure, pendant 4 minutes, de 12 h. 43 à 12 h. 47.

— 12 h. 43	Pr. art. 17-8	Pouls 100	Respiration 28	
			Diminution de la céphalée	
— 12 h. 45	» 14,5-8	» 100	» 20	
— 12 h. 47	» 15-8	» 100	» 20	

Dose totale d'adrénaline : 0,821 mgr. en 1 h. 50.

Suites de l'injection :

— 13 h.	Pr. art. 14-8	Pouls 92	Respiration 20
---------	---------------	----------	----------------

Bouffées de chaleur. Frissons. La rate redevient palpable.
— 15 heures. Poussée thermique à 38°4 — céphalée.

Lendemain, température 37°3. Pression à 14-8.

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle :*

a) Les doses faibles de 0,005 à 0,006 mgr. par kg. /heure déterminent une hypotension de 14-8 à 12,5-6 avec accélération du pouls et de la respiration.

b) Les doses de 0,008 provoque une élévation de pression de 14-8 à 17-8 : le seuil est donc entre 0,006 et 0,008 mgr. par kg. /heure.

c) L'arrêt de l'injection est suivie d'une légère hypotension.

2) *Action sur la glycémie :* seuil inférieur à 0,005 mgr. par kg. /heure.

(1) — avant l'injection	0,84 gr. $\frac{o}{oo}$
(2) — au bout de 40 m. d'injection à 0,005 par kg./h. . .	1,49 gr. $\frac{o}{oo}$
(3) — au bout de 60 m. d'injection à 0,005 » . . .	1,57 gr. $\frac{o}{oo}$
(4) — au bout de 20 m. d'injection à des doses successives de 0,006, de 0,0082 mgr. par kg./heure.	1,76 gr. $\frac{o}{oo}$

3) *Action sur la bilirubine, les sels biliaires et le cholestérol du sang ;*
nulle.

	Bilirubine	Sels biliaires	Cholestérol
(1) — avant.....	0,020 gr. $\frac{o}{oo}$	0 gr. $\frac{o}{oo}$	1,36 gr. $\frac{o}{oo}$
(4) — à la fin	0,020 gr. $\frac{o}{oo}$	0 gr. $\frac{o}{oo}$	1,36 gr. $\frac{o}{oo}$

4) *Action sur l'urée et les albumines du sang :*

(1) — avant : Urée	0,28 gr. $\frac{o}{oo}$	Albumines	67,5 gr. $\frac{o}{oo}$
(3) — pendant : »	0,28 gr. $\frac{o}{oo}$	»	67,5 gr. $\frac{o}{oo}$
(4) — à la fin »	0,28 gr. $\frac{o}{oo}$	»	67,5 gr. $\frac{o}{oo}$

5) *spléno-contraction.*

a) La rate disparaît en 5 minutes derrière le gril costal et réapparaît 3 minutes après l'arrêt.

b) *action sur la formule sanguine :*

1° *numération globulaire, avant l'injection :*

G. R.	4.200.000
G. B.	2.200
Polynucléaires	58 $\frac{o}{o}$
Eosinophiles	2 $\frac{o}{o}$
Grands mono	2 $\frac{o}{o}$
Moyens mono	9 $\frac{o}{o}$
Lymphocytes	29 $\frac{o}{o}$

2° *numération globulaire : 5 minutes après le début :*

G. R.	4.590.000
G. B.	2.600
Polynucléaires	60 %
Eosinophiles	4 %
Grands mono	2 %
Moyens mono.....	20 %
Lymphocytes	14 %

3^o *numération globulaire* : 15 minutes après le début :

G. R.	5.220.000
G. B.	2.800
Polynucléaires	60 %
Eosinophiles	3 %
Grands mono	4 %
Moyens mono.....	12 %
Lymphocytes	21 %

4^o *numération globulaire* : après 1 h. 43 d'injection :

G. R.	5.900.000
G. B.	3.600
Polynucléaires	62 %
Eosinophiles	4 %
Grands mono	5 %
Moyens mono.....	11 %
Lymphocytes	18 %

Accroissement maximum de 1.700.000 globules rouges et de 1.400 globules blancs.

6) *Action sur la résistance globulaire* : nulle.

(1) — avant.....	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,6
(3) — pendant	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,2 ; H ₃ = 3,6
(4) — à la fin.....	H ₁ = 4,8 ; H ₂ = 4,0 ; H ₃ = 3,4

OBSERVATION XIV.— I. C. *Adrénaline*.

Vaut... Louis 63 ans. Poids 72 kg.

Service de M. le Dr CHABROL (hôpital Saint-Antoine).

Diagnostic : cirrhose hypertrophique sans ascite et sans grosse rate.

Observation : Début deux ans auparavant par un ictère d'une durée de 14 jours. Déjà à ce moment gros foie. Puis signes de dyspepsie alcoolique qui s'accroissent et obligent le malade à entrer à l'hôpital. Actuellement gros foie débordant le rebord costal de plusieurs travers de doigt, dur, régulier. Météorisme abdominal.

Pas d'ascite. La rate n'est ni perceptible ni palpable.

Cœur et poumons normaux. T. A. 15-9. Réflexes normaux. Ni sucre, ni albumine dans les urines.

Injection intraveineuse continue le 20 novembre 1935.

— *Avant l'injection continue* :

Pr. art. 15-8. Pouls 74. Respiration 20.

Prise de sang (1) et 1^{re} numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue* : solution d'adrénaline de 2,16 mgr. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique :

Vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,006 mgr. par kg. /heure, pendant 1 heure, de 10 h. 18 à 11 h. 18.

10 h. 25	Pr. art. 15,5-8	Pouls 74	Respiration 20
10 h. 33	» 16-8	» 92	» 20
			2 ^e numération
10 h. 45	» 16-8	» 92	» 20
11 h. 18	» 16-8	» 92	» 20
			prise de sang (2) et 3 ^e numération

Dose totale injectée : 0,432 mgr. d'adrénaline en 1 heure.

Suites de l'injection continue :

12 h. 18	Pr. art. 16-8	Prise de sang (3)
15 h. 18	» 16-8	» (4)

Conclusions :

1) *Action sur la tension artérielle* : le seuil est autour de 0,006 mgr. par kg. /heure ; cette dose s'est révélée efficace sur la pression mais l'élévation en est minime.

2) *Action sur la glycémie* :

(1) — avant.....	1,04 gr. ‰
(2) — à la fin	1,60 gr. ‰

Seuil inférieur à 0,006 mgr. par kg. /heure :

3) *Action sur la bilirubine, les sels biliaires le cholestérol et l'urée du sang* :

	Bilirubine	Sels biliaires	Cholestérol	Urée
(1) — avant.....	0,033 gr. ‰	0	2,30 gr. ‰	0,27 gr. ‰
(2) — à la fin	0,028 gr. ‰	0	2,30 gr. ‰	0,25 gr. ‰
(3) — 1 h. après ..	0,025 gr. ‰	0	2,14 gr. ‰	0,25 gr. ‰
(4) — 4 h. après ..	0,020 gr. ‰	0	2,14 gr. ‰	0,24 gr. ‰

4) *Action sur la formule sanguine* :

1^{re} numération globulaire avant l'injection :

Globules rouges	4.620.000
Globules blancs	6.800
Polynucléaires	66 %

Eosinophiles	2 %
Grands monos	14 %
Moyens monos	10 %
Lymphocytes	8 %

2^e numération globulaire, au bout de 15 minutes d'injection.

Globules rouges	4.900.000
Globules blancs	8.200
Polynucléaires	62 %
Eosinophiles	2 %
Grands monos	15 %
Moyens monos	11 %
Lymphocytes	10 %

3^e numération globulaire au bout de 60 minutes d'injection.

Globules rouges	6.100.000
Globules blancs	8.000
Polynucléaires	68 %
Eosinophiles	1 %
Grands monos	12 %
Moyens monos	14 %
Lymphocytes	5e %

Donc accroissement maximum de 1.480.000 globules rouges et de 1.400 globules blancs :

5) Action sur la résistance globulaire : nulle.

(1) avant l'injection	H ₁ = 4,8 ;	H ₂ = 4,4 ;	H ₃ = 3,6
(2) — à la fin de l'injection	H ₁ = 4,8 ;	H ₂ = 4,4 ;	H ₃ = 3,6
(3) — 1 h. après la fin	H ₁ = 4,8 ;	H ₂ = 4,6 ;	H ₃ = 3,6
(4) — 4 h. après la fin	H ₁ = 4,8 ;	H ₂ = 4,4 ;	H ₃ = 3,6

OBSERVATION XV. — I. C. Adréaline.

Bra... 40 ans, 80 kg. Service de M. le Pr. agrégé Chabrol (Hôpital Saint-Antoine).

Diagnostic : cirrhose hypertrophique avec ascite.

Observation : État somnolent, hébété. Fausses réminiscences.

Amnésie antérograde. Alcoolisme avancé. Depuis 5 ans, gros foie. Aggravation depuis 8 mois. Depuis trois mois ascite progressivement croissante. Actuellement, elle est de très grande abondance. Circulation collatérale. Foie dur, gros, débordant de 7 travers de doigt le rebord costal. Rate ni percevable ni palpable. Poumons et cœur normaux. T. A. 14-9. Réflexes rotuliens et achilléens abolis avec douleur à la pression des masses musculaires. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Injection intraveineuse continue le 28 novembre 1935.

— *Avant l'injection continue* : Pr. art. 14-9. Pouls 80. Resp. 20 prise de sang (1). Première numération globulaire.

— *Marche de l'injection continue* : solution de 1,5 mgr. d'adrénaline dans 300 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 70 cc. à l'heure, soit 0,0043 mgr. par kg./heure, pendant 5 minutes, de 10 h. 30 à 10 h. 35.

10 h. 35 Pr. art. 14-9 Pouls 80

2^e vitesse : 80 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg./heure, pendant 55 minutes, de 10 h. 35 à 11 h. 30.

10 h. 40 Pr. art. 15,5-9 Pouls 85

10 h. 45 2^e numération globulaire

11 h. Pr. art. 15-9 Pouls 90

11 h. 30 » 15-9 » 90 prise de sang (2)
3^e numération globulaire

Dose totale : 0,394 mgr. d'adrénaline en 1 heure.

— *Suites de l'injection continue* :

12 h. 30 Pr. art. 14-9 prise de sang (3)

15 h. 30 prise de sang (4)

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle* : l'élévation tensionnelle 1,5 cc. de Hg, se fait pour la dose de 0,005 mgr. par kg./heure.

Le seuil est entre 0,0043 et 0,005 mgr. par kg./heure.

2) *Action sur la bilirubinémie* :

(1) — avant : bilirubine	0,048 gr. $\frac{o}{oo}$
(2) — à la fin	0,048 gr. $\frac{o}{oo}$
(3) — 1 heure après	0,040 gr. $\frac{o}{oo}$
(4) — 4 heures après	0,040 gr. $\frac{o}{oo}$

3) *Action sur la formule sanguine* :

1^{er} numération globulaire : avant l'injection :

Globules rouges	3.620.000
Globules blancs	7.200
Polynucléaires	67 %
Eosinophiles	1 %
Grands mono	6 %
Moyens mono	7 %
Lymphocytes	19 %

2^e numération globulaire : au bout de 15 minutes d'injection :

Globules rouges	4.300.000
Globules blancs	7.200

Polynucléaires	67 %
Eosinophiles	1 %
Grands mono	6 %
Moyens mono	7 %
Lymphocytes	19 %

3^e numération globulaire : au bout d'une heure d'injection :

Globules rouges	3.980.000
Globules blancs	7.800
Polynucléaires	66 %
Eosinophiles	2 %
Grands mono	9 %
Moyens mono	5 %
Lymphocytes	17 %
Mycocyte	1 ‰

Donc accroissement maximum de 680.000 globules rouges et de 600 globules blancs.

4) action sur la résistance globulaire : nulle.

(1) — avant	$H_1 = 4,6$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$
(2) — à la fin	$H_1 = 4,6$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$
(3) — 1 heure après	$H_1 = 4,6$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$

OBSERVATION XVI. — I. C. Adrénaïne.

Mig... René, 37 ans. Poids 83 kg. Service de M. le Pr agrégé CHABROL (Saint-Antoine).

Diagnostic : cirrhose hypertrophique avec ascite.

Observation : Début par un ictère en octobre 1934 d'une durée de trois semaines. Depuis deux mois, l'ascite apparaît et augmente rapidement.

Actuellement, elle est très importante avec circulation collatérale. Foie et rate non palpables. Cœur régulier. T. A. 14-8,5.

Légère diminution des réflexes achilléens. Œdème des membres inférieurs. Ni sucre ni albumine. Dans les antécédants : paludisme, il y a plusieurs années et syphilis. Réaction de Bordet-Wassermann positive.

Injection intraveineuse continue le 4 décembre 1935 :

— avant l'injection continue :

Pr. art. ; 14-9 ; Pouls 84 ; Prise de sang (1). et 1^{re} numération globulaire.

— Marche de l'injection continue : solution 0,415 mgr. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique.

Vitesse : 80 cc. à l'heure, soit 0,004 mgr. par kg. /heure, pendant 1 h. 5, de 11 h. 10 à 12 h. 15.

11 h. 20	Pr. art.	15-9	Pouls	84	
11 h. 40	»	15-8	»	84	Prise de sang (2)
12 h. 10	»	15-8	»	100	
12 h. 15	»	15-8	»	100	Prise de sang (3)

Dose totale injectée : 0,33 mgr. d'adrénaline en 1 h. 5.

— *Suites de l'injection continue* : la pression revient en quelques minutes au chiffre du départ. Le lendemain matin, prise de sang (4).

Conclusions :

1) *Action sur la tension artérielle* :

Très rapidement la pression s'élève après le début de l'injection. Le seuil est donc autour de 0,004 mgr. par kg. /heure.

2) *Action sur la bilirubine, les sels biliaires, et le cholestérol du sang* :

	Bilirubine	Sels biliaires	Cholestérol
(1) — avant.....	0,066 gr. o/oo	0	1,50 gr. o/oo
(2) — pendant	0,066 gr. o/oo	0	1,50 gr. o/oo
(3) — à la fin	0,066 gr. o/oo	0	
(4) — 24 h. après	0,071 gr. o/oo	0	

3) *Action sur l'urée sanguine* : nulle. 0,15 gr. o/oo avant et à la fin.

4) *Action sur la formule sanguine* :

1^{re} *numération globulaire avant l'injection* :

Globules rouges	4.760.000
Globules blancs	5.200
Polynucléaires	72 %
Eosinophiles	0 %
Grands mono	9 %
Moyens mono	8 %
Lymphocytes	11 %

2^e *numération globulaire* : au bout de 30 minutes d'injection :

Globules rouges	4.920.000
Globules blancs	5.800
Polynucléaires	76 %
Eosinophiles	2 %
Grands mono	11 %
Moyens mono	6 %
Lymphocytes	5 %

3^e *numération globulaire* : au bout de 60 minutes d'injection :

Globules rouges	4.060.000
Globules blancs	5.600
Polynucléaires	72 %
Eosinophiles	2 %
Grands mono	12 %
Moyens mono	7 %
Lymphocytes	7 %

Donc accroissement maximum de 160.000 globules rouges et de 600 globules blancs.

4) *Action sur la résistance globulaire :*

(1) — avant l'injection	$H_1 = 4,4$; $H_2 = 4,0$; $H_3 = 3,4$
(3) — à la fin de l'injection	$H_1 = 4,4$; $H_2 = 3,8$; $H_3 = 3,4$

OBSERVATION XVII. — I. I. C. *Adrénaline, de glucose, de sérum physiologique.*

Ack..., 45 ans. Poids 57 kg. Service de M. le Pr BAUDOUIN (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : tuberculose pulmonaire fibreuse bilatérale, peu évolutive, avec myxœdème de date plus récente.

Observation : Tuberculose depuis la fin de la guerre avec expectoration bacillifère par intermittence. État général relativement bon. Sclérose diffuse à la radiographie. Mais depuis trois ans environ les téguments s'empâtent, deviennent blafards. Les poils sont devenus rares. La voix est un peu rauque. Impuissance sexuelle progressive. Le corps thyroïde n'est pas augmenté de volume. Le cœur est lent ; les bruits assez bien frappés. Le pouls est lent, entre 40 et 60 pulsations, variable suivant les jours. L'injection intraveineuse d'atropine l'accélère. L'épreuve de DANIELOPOLU révèle une forte vagotonie. L'électrocardiogramme montre un tracé dit de bas voltage. T. A. basse 11,5-9. Les réflexes tendineux et pupillaires sont normaux. Le métabolisme basal est très diminué, à 30 %. Urines : ni sucre ni albumine. Épreuve d'hyperglycémie alimentaire : 55 gr. de glucose dans 300 cc. d'eau.

Glycémie avant	0,86 gr. ‰
» 1/2 heure après	1,33 gr. ‰
» 1 heure »	1,29 gr. ‰
» 2 heures »	1,19 gr. ‰
» 3 heures »	0,85 gr. ‰

I. — *Injection lente et continue d'adrénaline le 6 mai 1935 :*

Ce malade était hypotendu. Nous avons cru pouvoir recourir à l'adrénaline sans risquer d'ennuis graves. C'était là notre première tentative chez un malade non shocké. Nous avons suivi l'action sur la pression artérielle, le pouls et la glycémie.

L'injection a été très bien supportée. L'accroissement progressif de la dose a déclenché une élévation de la pression, mais d'importance modérée. Seulement à la fin, pendant un temps très court,

4 minutes, nous avons accru la vitesse de façon considérable : la pression est montée à 15,5-8 avec des palpitations. L'arrêt de l'infusion fut suivi d'une hypotension importante qui persista plusieurs heures. Puis tout revint à la normale sans autre incident.

Voici le détail de cette injection.

— *Avant l'injection continue* :

16 h. 40 Pr. art. 11,5-9 Pouls. 63 Prise de sang (1)

— *Marche de l'injection continue* :

Solution de 1 mgr. dilué dans 100 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 30 cc. à l'heure, soit 0,0052 par kg./heure, pendant 12 minutes, de 17 heures à 17 h. 12, Pr. art. 11,5-8, Pouls 56.

2^e vitesse : 44 cc. à l'heure, soit 0,0077 mgr. par kg./heure, pendant 48 minutes, de 17 h. 12 à 18 heures.

17 h. 12	Pr. art. 11,5-8	Pouls 56	
17 h. 15	» 10,5-7,5	» 56	
17 h. 20	» 12-8	» 60	
17 h. 25	» 13-8	» 64	
17 h. 30	» 13-8	» 68	Prise de sang (2)
17 h. 40	» 12-8	» 72	
17 h. 45	» 12,5-8	» 76	
17 h. 50	» 13-8	» 80	
18 h.	» 13-8	» 80	Prise de sang (3)

3^e Vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,0105 mgr. par kg./heure, pendant 30 minutes, de 18 heures à 18 h. 30.

18 h. 5	Pr. art. 13-8	Pouls 80	
18 h. 20	» 12-8	» 76	
18 h. 30	» 11-8	» 76	Prise de sang (4).

4^e Vitesse : 76 cc. à l'heure, soit 0,013 mgr. par kg./heure, pendant 33 m., de 18 h. 30 à 19 h. 3.

18 h. 35	Pr. art. 13-8	Pouls 92	
18 h. 40	» 12,5-8	» 84	
18 h. 55	» 12-8	» 80	
19 h.	» 12-8	» 80	(5) Prise de sang

5^e Vitesse : 300 cc. à l'heure, soit 0,0526 mgr. par kg./heure, pendant 4 m., de 19 h. 3 à 19 h. 7.

19 h. 3	Pr. art. 13-8	Pouls 80
19 h. 7	» 15,5-8	» 100

Cette dose très grande, la plus grande que nous ayons jamais injectée, a amené une élévation assez forte avec malaise, angoisse.

Dose totale d'adrénaline : 1,330 mgr. en 2 h. 7 m.

Suites de l'injection continue : rétrocession rapide des sensations précédentes :

19 h. 20	Pr. art. 9-7	Pouls 64
21 h. 35	» 8-6	» 80

Le lendemain 8 h. 30. Pr art. 9-7, pouls 80.

Conclusion :

1) *Action sur la pression artérielle :* Le seuil est entre 0,0052 et 0,0077 mgr. par kg. /heure. L'accroissement de la vitesse n'a pas amené d'élévation plus forte jusqu'à la dose de 0,013. Pendant les 4 minutes où la dose a été très forte, de 0,0526, la pression s'est élevée de 4 cm. sur la valeur initiale, de façon nullement proportionnelle à la dose.

L'hypotension secondaire a été très forte.

2) *Action sur la glycémie :*

(1) Avant l'injection.....	0,82 gr. ^o / _{oo}
(2) Au bout de 18 m. après le début.....	1,22 gr. ^o / _{oo}
(3) Au bout de 30 m. après le début.....	1,90 gr. ^o / _{oo}
(4) 1 heure après le début.....	2,19 gr. ^o / _{oo}
(5) 1 h. 30 après le début.....	2,33 gr. ^o / _{oo}

Le seuil est au-dessous de 0,0052 mgr. par kg. /heure.

II. — *Injectons intraveineuses continues de glucose.* (Cf. Tableau).

III. — *Injection continue de sérum physiologique.* — (Cf. Tableau).

OBSERVATION XVIII. — I. C. *Adrénaline. Sérum physiologique. Glucose.*

Lef..., 20 ans. Poids 65 kg. Service de M. le Pr BAUDOUIN (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : syndrome parkinsonien, séquelle d'encéphalite lésion thargique.

Observation : En dehors des troubles neurologiques classiques (raideur, troubles de la marche, des yeux (yeux au plafond) le malade est normal. Foie normal. Cœur normal. T. A 12-8. Ni sucre ni albumine dans les urines.

I. *Injectons continues d'adrénaline :* les résultats sont consignés dans le tableau. Voici les doses employées.

1^{re} Injection le 3 juillet 1935 :

Solution 0 mgr. 5 d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique. Vitesse 27 cc. à l'heure, soit 0,00103 mgr. par kg. /heure.

Dose totale d'adrénaline : 0,135 mgr. en 2 heures :

2^e Injection, 10 juillet 1935 :

Solution : 1 mgr. d'adrénaline dans 100 cc. de sérum physiologique. Vitesse : 37 cc. 5 à l'heure, soit 0,0058 mgr. par kg. /heure.

Dose totale d'adrénaline : 0,75 mgr. en 2 heures :

Le malade se plaint de malaise et de maux de tête qui durent toute la nuit.

3^e injection : 15 juillet 1935 :

Solution 0 mgr. 5 d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique. Vitesse 33 cc. à l'heure soit 0,0013 par kg. /heure.

Dose totale d'adrénaline : 0,1646 mgr. en 2 heures.

II. — *Injection continue de sérum physiologique* : vitesse 100 cc. à l'heure. (Cf. Tableau).

III. — *Injections continues de glucose.* (Cf. Tableau).

OBSERVATION XIX. — I. C. Adrénaline. Glucose. Sérum physiologique.

J... 40 ans, poids 75 kgr. Service de M. le Pr. BAUDOUIN (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : myxœdème.

Observation : Myxœdème typique. Diminution du métabolisme basal. Cœur normal ; pouls 68. T. A 11,5-8,5. Poumons normaux. Foie et rate normaux. Réflexes normaux. Urines : ni sucre, ni albumine.

Epreuve d'hyperglycémie alimentaire (M. J. LEWIN).

75 gr. de glucose per os

Avant.....	0,83 gr. $\frac{0}{100}$
1/2 heure après	1,00 gr. $\frac{0}{100}$
1 heure après.....	1,09 gr. $\frac{0}{100}$
2 heures après	0,72 gr. $\frac{0}{100}$
3 heures après	0,88 gr. $\frac{0}{100}$

I. — *Injections continues d'adrénaline :*

1^{re} injection continue, le 7 juin 1935 :

Avant l'injection continue :

Pr. art. 12,5-10 ; pouls 68. Prise de sang (1).

Marche de l'injection : la solution est de 0 mgr., 5 dans 200 cc. de sérum physiologique.

Vitesse : 30 cc. à l'heure soit 0 mgr. 001 par kg./heure, pendant 2 heures, de 10 h. 55 à 12 h. 55.

— à 11 h. 15 Pr. art. 11,5-8,5 Pouls 68

De ce moment jusqu'à la fin, aucun changement dans la valeur de la pression ni dans le nombre de pulsations.

à 11 h. 25	prise de sang (2)
à 11 h. 55	» (3)
à 12 h. 25	» (4)
à 12 h. 55	» (5)

2^e injection continue le 14 juin : 1 mgr. dilué dans 200 cc. de sérum physiologique.

avant l'injection : Pr. art. 11,5-8 ; pouls ; 68. Prise de sang (1).

1^{re} vitesse : 37 cc. à l'heure soit 0,0025 par kg./heure pendant 30 minutes, de 11 h. 30 à 12 h.

De 11 h. 30 à 12 h. Pr. art. 11,5-8 Pouls 69 ; à 12 h. prise de sang (2)

2^e vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 004 par kg./heure, pendant 30 minutes, de 12 à 12 h. 30.

Pr. art. 11,5-8 Pouls 68 ; à 12 h. 30 prise de sang (3)

3^e vitesse : 105 cc. à l'heure, soit 0,007 par kg./heure, pendant 10 minutes :

De 12 h. 30 à 12 h. 40 Pr. art. 11-5,8 Pouls 68

4^e vitesse : 150 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 010 par kg./heure, pendant 10 minutes.

De 12 h. 40 à 12 h. 50 Pr. art. 11,7-5 Pouls 68

5^e vitesse : 245 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 016 par kg./heure, pendant 10 minutes de 12 h. 50 à 13 heures.

— 13 h. Pr. art. 12-7,5 Pouls 80 Prise de sang (4)

Dose totale d'adrénaline : 0 mgr. 62 en 2 h. 5.

Suites de l'injection continue : pas d'hypotension secondaire.

Conclusions :

1) Action sur la pression artérielle :

a) Les doses comprises entre 0,001 et 0,01 déterminent de l'hypotension de 12,5-9. à 11-7,5.

b) Le seuil est entre 0,010 et 0,016 qui élève la pression de 11,5 - 8 à 12-7,5 avec accélération du pouls.

2) Action sur la glycémie :

1^{re} injection :

(1) — avant l'injection	0,72 gr. $\frac{0}{100}$
(2) — au bout de 30 m. d'injection à 0,001 mgr.	0,84 gr. $\frac{0}{100}$
(3) — au bout de 1 heure	0,93 gr. $\frac{0}{100}$
(4) — au bout de 1 h. 30	0,96 gr. $\frac{0}{100}$
(5) — au bout de 2 heures	0,97 gr. $\frac{0}{100}$

Donc le seuil est au-dessous de 0 mgr. 001 par kg./heure.

2^e injection :

(1) — avant l'injection	0,77 gr. $\frac{0}{100}$
(2) — au bout de 30 m. d'injection à 0,0025 mgr. par kg./heure	1,17 gr. $\frac{0}{100}$
(3) — au bout de 30 m. d'injection à 0,004	1,42 gr. $\frac{0}{100}$
(4) — au bout de 30 m. à des doses variant de 0,007, 0,010 0,016 mgr. par kg./heure	1,77 gr. $\frac{0}{100}$

II. — *Injectons continues de glucose.* (Cf. Tableau).

III. — *Injection continue de sérum physiologique.* (Cf. Tableau).

OBSERVATION XX. — I. C. *Adrénaline. Glucose.*

C... 35 ans, poids 65 kgr. Service de M. le Pr. BAUDOUIN.
(Hôtel-Dieu).

Diagnostic : sujet normal.

Observation : vient pour des arthralgies sans phénomène objectif.
Poumons et cœur normaux. Pouls 55, pr. artérielle : 12,5. Foie de
volume normal. Rate ni palpable ni percutable. Réflexes normaux.
Urines : ni sucre, ni albumine.

I. — *Injectons continues d'adrénaline.*

1) *Première injection intraveineuse continue d'adrénaline le 28 octobre 1935 :*

On recherche le seuil d'hyperglycémie et d'hypertension artérielle.

Avant l'injection continue :

Pr. art. : 12-5 ; pouls : 55.

Prise de sang pour glycémie.

Marche de l'injection continue : solution d'adrénaline : 0 mgr. 35 dans 250 cc. de sérum.

Commencement de l'injection à 13 heures.

1^{re} vitesse : 50 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 001 par kg./heure, pendant 2 heures, de 13 à 15 heures :

— 13 h. 15	Pr. art.	11,5-5	Pouls	55	Ind. osc.	4-5 divisions
— 14 h. 20	»	10-5	»	55	»	4-5 divisions
— 14 h. 45	»	10,5-5	»	56	»	5-6 divisions
— 15 h.	»	11-5	»	56		5-6 divisions

Les prises de sang sont faites toutes les demi-heures.

2^e vitesse : 70 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0015 par kg./heure, pendant 10 minutes, de 15 h. 2 à 15 h. 12.

— 15 h. 10 Pr. art. 11-5 Pouls 56 Ind. osc. 5-6

3^e vitesse : 102 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0022 par kg./heure, pendant 8 minutes, de 15 h. 12 à 15 h. 20.

Pr. art. 11-5 Pouls 56 Ind. osc. 5-6

4^e vitesse : 133 cc. à l'heure, soit 0,003 par kg./heure, pendant 6 minutes, de 15 h. 20 à 15 h. 26.

— 15 h. 25 Pr. art. 10-5 Pouls 56 Ind. osc. 5-6

5^e vitesse : 212 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0046 par kg./heure, pendant 4 minutes, de 15 h. 26 à 15 h. 30.

— 15 h. 26 Pr. art. 11-5 Pouls 56 Ind. osc. 5-5

6^e vitesse : 360 cc. à l'heure, soit 0,0078 par kg./heure, pendant 4 minutes, de 15 h. 31 à 15 h. 35.

Pr. art. 11-5 Pouls 56 Ind. osc. 5-6

7^e vitesse : 600 cc. à l'heure, soit 0,013 par kg./heure, pendant 5 minutes, de 15 h. 35 à 15 h. 40.

— 15 h. 35 Pr. art. 11,5-5,5 Pouls 56 Ind. osc. 5-6

Dose totale d'adrénaline : 0 mgr. 314 en 2 h. 40.

Suites de l'injection :

— 15 h. 46 Pr. art. 11-5

Conclusions :

1) Action sur la pression artérielle :

a) Les faibles doses de 0,001 à 0,0078 mgr. par kg./heure déterminent une hypotension de 12-5 à 10-5 pour 0,001 mgr.

b) La dose de 0,013 relève la pression à 11,5-5,5. Le seuil n'a pas été déterminé nettement. Pas d'accélération du pouls, mais élargissement de l'indice oscillométrique.

2) Action sur la glycémie :

— avant l'injection	0,84 gr. $\frac{o}{oo}$
— au bout de 30 m. d'injection à 0,001 mgr. ...	0,97 gr. $\frac{o}{oo}$
— au bout de 60 m. » » 	0,93 gr. $\frac{o}{oo}$
— au bout de 90 m. » » 	0,89 gr. $\frac{o}{oo}$
— au bout de 120 m. » » 	0,88 gr. $\frac{o}{oo}$

Le seuil paraît autour de 0,001 mgr. par kgr. /heure.

2) *Deuxième injection intraveineuse continue le 6 nov. 1935.*

Solution d'adrénaline 0 mgr. 65 dans 250 cc. de sérum physiologique. Vitesse 58 cc. à l'heure. Soit 0 mgr. 0023 d'adrénaline par kg./heure.

Avant l'injection continue. Pr. art. : 10,5-5 ; Indice oscillométrique 7.
Prise de sang (1).

Pendant l'injection continue de 11 h. à 13 h. 5.

11 h. 20	Pr. art. 11-5	Ind. osc. 7 D	
11 h. 30	» 10-5	» 7 D	Prise de sang (2)
12 h.	» 10,5-5	» 8 D	» (3)
12 h. 30	» 10,5-5	» 8 D	» (4)
13 h.	» 11,5-5,5	» 10 D	» (5)

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle :*

Il existe une légère action sur la pression. Le chiffre de 0,002 paraît donc voisin du seuil hypertensif.

2) *Action sur la glycémie.*

(1) Avant l'injection	0,86 gr. °/oo
(2) Pendant l'injection : au bout de 30 m.	1,08 gr. °/oo
(3) » 60 m.	1,04 gr. °/oo
(4) » 90 m.	0,99 gr. °/oo
(5) » 125 m.	0,95 gr. °/oo

L'action hyperglycémiant est nette.

II. — *Injection continue de glucose. (Cf. Tableau).*

OBSERVATION XXI. — *I. C. Adrénaline. Glucose.*

L... 50 ans. Poids : 70 kg. Service du Dr BAUDOUIN. (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : Maladie de Parkinson.

Observation : Tableau typique. Ce malade est considéré comme sujet normal au point de vue du métabolisme des glucides.

I. — *Injection continue d'adrénaline, le 15-11-35.*

Solution d'adrénaline 0 mgr. 56 dans 250 cc. de sérum physiologique.

Vitesse : 30 cc. à l'heure. Soit 0 mgr. 001 par kg./heure.

On fait une prise de sang pour dosage de la glycémie toutes les 30 minutes.

Bouffées de chaleur et accentuation du tremblement pendant la première demi-heure de l'injection.

Résultats : (Cf. Tableau).

II. — *Injection continue de glucose.* (Cf. Tableau).

OBSERVATION XXII. — *I. C. Adrénaline. Glucose.*

Mme L... Poids 67 kgr. Service du Dr BAUDOUIN. (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : sujet normal.

Injections continues d'adrénaline.

1re injection continue le 8 nov. 1935. Solution de 0,55 mgr. dans 250 cc. de sérum physiologique. Vitesse 34 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 001 par kg./heure, pendant 2 heures, de 10 h. 15 à 12 h. 15.

Avant l'injection : Pr. art. : 14,5-7,5 ; Pouls : 72 ; Ind. oscill. : 9.

Prise de sang (1).

Pendant l'injection :

10 h. 30	Pr. art.	14-7	Pouls	68	Ind. osc.	9 D	
10 h. 45	»	14-7	»	68	»	9 D	Prise de sang (2)
11 h.	»	14-7	»	72	»	9 D	
11 h. 15	»	14-7	»	72	»	9 D	Prise de sang (3)
11 h. 30	»	15-8	»	72	»	9 D	
11 h. 45	»	14-7	»	72	»	7 D	Prise de sang (4)

2e injection le 18 nov. 1935. Solution d'adrénaline = 0,7 mgr. dans 250 cc. de sérum physiologique. Vitesse 50 cc. à l'heure, soit 0,002 mgr. par kg./heure, pendant deux heures de 10 h. 45 à 12 h. 45.

On fait une prise de sang toutes les heures.

Conclusions :

1) *Action sur la pression artérielle.* Pratiquement la tension est restée sans changement pendant l'injection à la dose de 0,001.

2) *Action sur la glycémie* : voir tableau.

OBSERVATION XXIII. — *Sérum physiologique. Glucose.*

P... 45 ans, poids : 65 kgr. Service de M. le Pr. BAUDOUIN. (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : sclérose en plaques.

Observations : Paraplégie spasmodique fruste avec dysmétrie ; ébauche d'adiadococinésie. P. L. : albuminose, lymphocytose discrète. B. W. négatif. Cœur normal. Pouls 68. Pr. art. : 13,5-9. Poumons normaux. Foie non palpable. Rate non palpable. Urines ni sucre, ni albumine.

I. — *Injections intraveineuses continues de sérum physiologique.* (Cf. Tableau),

II. — *Injections intraveineuses continues de glucose.* (Cf. Tableau).

OBSERVATION XXIV. — *I. C. Glucose.*

Lah... Georges, 22 ans. Poids 62 kg. Service du Pr BAUDOUIN (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : Scissurite droite. Par ailleurs sujet normal.

Observation. — Fléchissement léger de l'état général. Cliniquement poumons normaux. A la radio, scissurite supérieure droite. Cœur normal. Foi et rate normaux. Urines : ni sucre ni albumine.

Injections continues de glucose (cf. Tableau).

OBSERVATION XXV. — *I. C. Glucose.*

Rich... René, 40 ans. Poids 53 kg. Service du Pr BAUDOUIN (Hôtel-Dieu).

Diagnostic : Aphasie de Wernicke.

Observation : Cette aphasie est la séquelle d'une hémorragie méningée. Elle est en voie de régression. Réflexes tendineux vifs. Il n'y a pas de signe de Babinski. Cœur un peu rapide. T. A. 2-12. Foie normal. Poumons normaux. Urines : ni sucre ni albumine.

Injections continues de glucose (cf. Tableau).

OBSERVATION XXVI. — *I. I. C. de lobe postérieur d'hypophyse.*

Len... Suzanne, 27 ans. Poids 45,500 kg.

Entrée le 23 février 1935 à l'hôpital Saint-Antoine, dans le service de M. le Pr agrégé CHABROL.

Diagnostic : diabète insipide.

Observation : Depuis plusieurs années, polyurie variant de 15 à 20 litres. Soif perpétuelle. Absence de glycosurie. L'épreuve de la soif est très nette. Poumons et cœur normaux.

Pr. art. : 12-7 ; Réflexes normaux.

Première injection intraveineuse continue, le 27 février 1935 :

Solution : une ampoule de lobe postérieur d'hypophyse dans 100 cc. de sérum physiologique. Vitesse 50 cc. à l'heure,

— *Avant l'injection continue* : Pr. art. : 12-7 ; Pouls : 80.

— *Marche de l'injection continue* : pendant 2 heures de 10 h. 48 à 12 h. 48 :

11 h. 3	Pr. art.	11-5	
11 h. 33	»	11-4,5	céphalée, nausées, quelques douleurs abdominales.
11 h. 48	»	10,5-5,5	
12 h. 18	»	10,5-6	
12 h. 33	»	11-6	
12 h. 48	»	10-5	Pouls 100 Température 38°4

— Suites de l'injection continue :

14 h.		Pouls 120 — même état. Temp. 38°8, n'a pas uriné depuis 9 h. 30.
14 h. 30	A uriné 500 cc.	
17 h. 45	Pr. art 11,5-7 A uriné 150 cc.	Pouls 72 Température 37°8

Deuxième injection intraveineuse continue, le 2 mars 1935 :

— Avant l'injection continue : Pr. art. : 10,5-5. Prise de sang (1).

Une ampoule contenant un quart de lobe postérieur d'hypophyse dans 500 cc. de sérum physiologique ; vitesse 65 cc. à l'heure, pendant 1 h. 4, de 11 h. 35 à 12 h. 39.

— Marche de l'injection continue :

12 h. 23 Pr. art. : 9,5-4,5.

12 h. 39 Pr. art. : 0,5-5. Prise de sang (2) = glucose = 0.

— Suites de l'injection continue :

12 h. 49 : température : 37°6. Miction : 750 cc.

13 h. 15 : la malade déjeune. Simple sensation de « lourdeur de tête ».

17 h. 30 : température : 37°7. Bon état. Urine : deux litres depuis 13 heures.

20 heures : urine en tout 3,500 litres depuis 13 heures.

20 heures : injection sous-cutanée d'hypophyse.

Dans la nuit pas de miction, 1 litre 1/2 au réveil le lendemain.

Conclusions :

1) action sur la diurèse : Bien qu'elle ne soit pas niable elle n'a guère été supérieure à l'effet d'une injection sous-cutanée ; il faut souligner cependant que la dose totale ainsi injectée dans les veines est très inférieure à la dose habituellement administrée sous la peau.

2) action sur la pression artérielle : Les deux fois, nous avons obtenu une hypotension artérielle.

3) action sur la glycémie : au cours de la 2^e injection nous avons observé de l'hypoglycémie :

(1) — Avant	0,75 gr. ‰
(2) — Après.....	0,50 gr. ‰

II. — INJECTIONS CONTINUES D'ADRÉNALINE DANS LES ÉTATS DE CHOC.

OBSERVATION XXVII. — *Choc chirurgical.*

S... Xavier, 64 ans. Poids 60 kg. Entre le 30 mars à l'hôpital de Juvisy, service du Dr HERVY.

Diagnostic : État de dénutrition générale important en relation avec un cancer probablement gastrique.

Intervention exploratrice le 26 mars 1935 : elle montre le siège du cancer au cardia.

Première tentative d'injection intraveineuse continue d'adrénaline : On injecte une dose de 0,03 mgr. par kg. /heure, inférieure à la dose active expérimentalement sur la pression artérielle. Mais en quatre minutes la pression artérielle s'élève de 11,5-7 à 20-10 ; en même temps nausées, sensation de pesanteur précordiale, palpitations, pouls tendu et vibrant ; rubéfaction du visage au bout d'une minute. L'arrêt de l'injection est suivi d'hypotension :

— Au bout de 5 minutes	12-7
— Au bout de 15 minutes	9,5-6,5
— Au bout de 45 minutes	10-7

Bon état dans les heures suivantes :

Gastrostomie le 17 avril 1935.

L'accentuation des signes de sténose du cardia oblige à pratiquer une gastrostomie qu'on avait différée lors de la première intervention. Anesthésie à l'évipan. Gros état de shock.

En effet, la pression était avant l'intervention chirurgicale de 9-7,5 avec un indice oscillométrique de 1 à 2 divisions ; pouls à 62 et la respiration à 16.

Après l'intervention, la pression descend à 7-5,5, l'indice est de 0,5 division ; le pouls à 84, la respiration à 46.

Le pouls est mal frappé, pâleur. On décide de recourir à l'injection continue d'adrénaline.

Avant l'injection : à 13 h. 10 : Pr. art. 7,5-5 ; indice osc. 0,5. Respiration 46.

Marche de l'injection continue :

La solution est de 2 mgr. d'adrénaline diluée dans 200 cc. de sérum physiologique.

1re vitesse : 31 cc. à l'heure, soit 0,005 mgr. par kg. /heure, pendant 15 minutes, de 13 h. 20 à 13 h. 35.

à 13 h. 24	Pr. art. 10-6	Ind. osc. 3	Pouls 76	Resp. 40
à 13 h. 31	» 9,5-6,5	» 3	» 76	» 40
à 13 h. 35	» 9-6,5	» 3	» 76	» 40

2e vitesse : 22 cc. à l'heure, soit 0,0036 mgr. par kg. /heure, pendant 1 h. 50, de 13 h. 35 à 15 h. 25.

à 13 h. 36	Pr. art. 9-6,5	Ind. osc. 3	Pouls 75	Resp. 40
à 14 h. 48	» 8,5-6,5	» 3	» 80	» 32
à 13 h. 51	» 9-6,5	» 3	» 85	» 20
Pouls mal frappé Somnolence				
à 14 h. 30	Pr. art. 10-7	Ind. osc. 5	Pouls 90	Resp. 18
à 15 h.	» 10-7	» 5	» 94	» 16
à 15 h. 25	» 10,5-7	» 5	» 102	» 16

La courbe de la pression est stationnaire. L'état paraît satisfaisant. On interrompt l'injection.

à 15 h. 27	Pr. art. 10,5-7	Ind. osc. 5	Pouls 102	Resp. 14
à 15 h. 32	» 9-6	» 4	» 102	» 16
à 15 h. 36	» 9-6	» 4	» 100	» 16
à 15 h. 42	» 8,5-6	» 4	» 100	» 16

La baisse progressive de la pression nous oblige à reprendre l'injection.

Reprise de l'injection continue : on garde la même vitesse que précédemment 22 cc. à l'heure, soit 0,0036 mgr. par kg. /heure, pendant 1 h. 45, de 15 h. 45 à 17 h. 30.

à 15 h. 50	Pr. art. 11-7	Ind. osc. 6-7	Pouls 100	Resp. 18
à 16 h.	» 11,5-6,5	» 6-7	» 96	» 18
à 16 h. 30	» 10-6,5	» 6	» 102	» 14
à 17 h.	» 10-6,5	» 5-6	» 98	» 16
à 17 h. 30	» 10,5-6,5	» 7	» 96	» 16

La pression reste en plateau. L'état général est nettement bon. On arrête définitivement l'injection.

Dose totale d'adrénaline : 0,8658 mgr. en deux injections.

Suites de l'injection continue :

à 17 h. 35	Pr. art. 10-6	Ind. osc. 6-7	Pouls 92	Resp. 16
à 17 h. 40	» 9-6	» 5	» 100	» 18
à 17 h. 50	» 9,5-6	» 5	» 100	» 18
à 18 h.	» 9,5-6,5	» 4	» 100	» 20
à 18 h. 10	» 9,5-6,5	» 7	» 100	» 20

Le lendemain matin, Pr. art. : 10,5-6,5.
Les suites opératoires furent excellentes.

OBSERVATIONS XXVIII. — *Choc chirurgical.*

M... Léon, 55 ans. Poids 54 kg.

Entre le 8 avril 1935 à l'hôpital de Juvisy dans le service du Dr HERVY.

Diagnostic : Sténose cancéreuse du pylore survenue chez un tuberculeux pulmonaire bilatéral, à prédominance fibreuse. L'altération de l'état général est d'apparition récente en rapport avec la sténose.

Gastrectomie le 13 avril 1935 : technique POLYA-FINSTERER avec anesthésie locale.

Avant l'intervention la pression était de 14,5-7,5.

Au cours de l'intervention, de 10 h. 40 à 11 h. 34, la pression baisse à 7,5-4,5, puis remonte légèrement à 9,5-6,5. Cependant le malade est pâle. Le pouls est mal frappé.

Une demi-heure après la fin de l'intervention la pression est remontée à 11,5-7. Mais le pouls est mou. L'opéré est asthénisé. On décide d'instituer l'injection intraveineuse continue d'adrénaline.

On commence par une dose faible (0,007 mgr. par kg./heure), qui relève la pression de 11,5-7 à 13-7,5. Mais comme elle semble diminuer, on accélère la vitesse.

Marche de l'injection continue :

La solution utilisée est de 2 mgr. d'adrénaline dilués dans 250 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 45 cc. à l'heure, soit 0,007 mgr. par kg./heure, pendant 33 minutes, de 12 h. 58 à 13 h. 31.

12 h. 58	Pr. art.	11,5-7	Pouls	84	Respiration	20
13 h. 1	»	11,5-7	»	80	»	20
13 h. 6	»	12-7,5	»	88	»	20
13 h. 10	»	13,5-7,5	»	84	»	28

Pouls mieux frappé. A l'auscultation le premier bruit est claqué.

13 h. 25	Pr. art.	13-7,5	Pouls	88	Respiration	28
13 h. 31	»	12,5-7,5	»	88	»	28

La pression tend à baisser. On accélère un peu la vitesse.

2^e vitesse : 58 cc. à l'heure, soit 0,008 mgr. par kg./heure, pendant 33 minutes, de 13 h. 31 à 14 h. 04.

13 h. 37	Pr. art.	12,5-7	Pouls	96	Respiration	28
13 h. 46	»	12,5-7	»	96	»	28
13 h. 53	»	11,5-7	»	84	»	28
12 h. 2	»	12-7	»	90	»	28

à 13 h. 46 : sensation de chaleur, douleurs intestinales à type de colique, malaises qui durent quelques minutes.

Malgré l'accélération, la pression est encore inférieure à la normale.

3^e vitesse : 72 cc. à l'heure, soit 0,0010 mgr. par kg./heure, pendant 46 minutes, de 14 h. 4 à 14 h. 50.

14 h. 09	Pr. art.	12,5-7	Pouls	88	Respiration	28
14 h. 25	»	13-7	»	96	»	30
14 h. 48	»	12,5-7	»	96	»	30

4^e vitesse : 91 cc. à l'heure, soit 0,013 mgr. par kg./heure, pendant 53 minutes, de 14 h. 50 à 15 h. 43.

14 h. 50	Pr. art.	12,5-7	Pouls	92	Respiration	24
14 h. 57	»	13-7	»	92	»	24
15 h. 5	»	14-7	»	92	»	28
12 h. 21	»	13,5-7	»	92	»	28
15 h. 30	»	14-7	»	92	»	28
15 h. 43	»	14-7	»	92	»	28

La pression est nettement remontée. Apparition intermittente de sueurs abondantes, nausées. L'aiguille sort de la veine au cours d'un mouvement brusque de l'opéré. On interrompt l'injection.

Interruption de 15 h. 43 à 16 h. 5, soit pendant 22 minutes.

La réapparition de l'hypotension nous incite à reprendre l'injection.

Reprise de l'injection à la même vitesse que précédemment :

91 cc. à l'heure, soit 0,013 mgr. par kg./heure pendant 14 minutes, de 16 h. 5 à 16 h. 19.

16 h. 7	Pr. art.	13-7	Pouls	88	Respiration	30
16 h. 13	»	13,5-7	»	94	»	28
16 h. 18	»	13,5-7	»	96	»	28

L'état général est bon. La pression est en plateau à 13,5-7.

On décide d'interrompre l'injection continue :

Dose totale d'adrénaline : 1,708 mgr. en 2 injections.

Suites de l'injection :

16 h. 21	Pr. art.	12-7	Pouls	100	Respiration	28
16 h. 25	»	11,5-7	»	100	»	30
15 h. 31	»	10-6,5	»	90	»	32
16 h. 39	»	10-6	»	92	»	32
16 h. 54	»	11,5-6,5	»	92	»	32
17 h. 20	»	10-6,5	»	92	»	32
18 h. 55	»	13,5-7	»	100	»	34

Donc hypotension secondaire, mais la pression remonte en deux heures à 13,5-7. L'opéré éprouve une sensation de bien-être. Le choc ne reparut pas ; les suites se firent sans complications.

OBSERVATION XXIX. — *Choc chirurgical.*

Lo... Paul, 29 ans. Poids 70 kg.

Entre le 22 mai 1935 à l'hôpital de Juvisy. Service du Dr HERVY.

Observation : Ulcère du pylore perforé depuis 12 heures. Le malade arrive en gros état de shock avec pâleur, pouls filiforme, extrémités refroidies, avec un peu de cyanose des lèvres. Température 40.

Intervention à l'anesthésie générale (éthér). Laparotomie médiane sus-ombilicale : elle donne issue à une quantité importante de liquide déjà purulent et contenant des substances alimentaires en grande quantité. La perforation du pylore est large et plus grosse que l'extrémité du petit doigt. Suture au fil de lin et enfouissement : épiploosplatie ; contre-incision sus-pubienne pour évacuer le Douglas qui est rempli de pus et de matières alimentaires.

Gros état des choc à la fin de l'intervention : pâleur, pouls filant pression artérielle à 9 1/2. L'indice oscillométrique est de 1 division à l'appareil de PACHON.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline :

On tente l'injection intraveineuse continue d'adrénaline. Elle amène un relèvement de la pression, mais les phénomènes toxiques restent graves. Le lendemain matin on tente de la reprendre, mais le malade meurt en pleine péritonite toxique.

Voici le détail de l'injection intraveineuse continue :

Avant l'injection continue :

Pr. art. 9,5 Ind. osc. 0,5 Pouls filant

Marche de l'injection continue : On utilise successivement deux solutions d'un titre différent :

1^{re} solution : 3 mgr. d'adrénaline pour 250 cc. de sérum physiologique :

— *1^{re} vitesse* : 21 cc. à l'heure, soit 0,004 mgr. par kg. /heure, pendant 42 minutes, de 13 h. 38 à 14 h. 20.

13 h. 43	Pr. art.	10-7	Ind. osc.	2,5	Pouls	130
13 h. 53	»	10,5-7,5	»	2,5	»	150
14 h.	»	10,5-7,5	»	2	»	150
14 h. 10	»	10,5-7,5	»	2	»	150
14 h. 20	»	10,5-7,5	»	2	»	150

— 2^e vitesse : 40 cc. à l'heure, soit 0,007 mgr. par kg. /heure, pendant 60 minutes, de 14 h. 20 à 15 h. 20.

14 h. 20	Pr. art.	10,5-7,5	Ind. osc.	2	Pouls	150
14 h. 25	»	10,5-8	»	2	»	150
14 h. 45	»	10,5-8	»	3	»	150
15 h. 20	»	10,5-8	»	2,5	»	150

— 3^e vitesse : 60 cc. à l'heure, soit 0,010 mgr. par kg. /heure, pendant 58 minutes, de 15 h. 20 à 16 h. 28.

15 h. 50	Pr. art.	10,5-7,5	Ind. osc.	3/4	Pouls	150
15 h. 52	»	10,5-7,5	»	3/4	»	150
16 h.	»	10,5-7,5	»	3/4	»	150
16 h. 5	»	10,5-7	»	3/4	»	150
16 h. 10	»	10-7	»	3,5-5	»	150
16 h. 15	»	10-7	»	3,5-4	»	150
16 h. 18	»	10-7	»	4	»	150

— 4^e vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0,016 mgr. par kg. /heure, pendant 10 minutes, de 16 h. 18 à 16 h. 28.

16 h. 18	Pr. art.	10-7	Ind. osc.	4
16 h. 27	»	10-7	»	4
16 h. 28	»	10-7	»	4

— 5^e vitesse : 116 cc. à l'heure, soit 0,019 mgr. par kg. /heure, pendant 20 minutes, de 16 h. 28 à 16 h. 48.

16 h. 28	Pr. art.	10,5-7,5	Ind. osc.	4
16 h. 30	»	10,5-7,5	»	4
16 h. 33	»	10,5-7,5	»	4
16 h. 38	»	10,5-7,5	»	4
16 h. 40	»	11,5-8,5	»	4
16 h. 45	»	11,5-8,5	»	4
16 h. 48	»	11,5-8,5	»	4

— 6^e vitesse : 140 cc. à l'heure, soit 0,024 mgr. par kg. /heure, pendant 12 minutes, de 16 h. 48 à 17 heures.

16 h. 50	Pr. art.	10,5-8	Ind. osc.	4
16 h. 53	»	10,5-8	»	4
16 h. 58	»	10,5-8	»	4

— 7^e vitesse : 200 cc. à l'heure, soit 0,034 mgr. par kg. /heure, pendant 10 minutes, de 17 heures à 17 h. 10.

17 h.	Pr. art.	11-8	Ind. osc.	4
17 h. 5	»	11-8	»	4
17 h. 6	»	10,5-8	»	4,5
17 h. 8	»	10,5-8	»	4,5
17 h. 10	»	10,5-8	»	4,5

La pression restant en plateau, on décide d'augmenter fortement le taux de l'injection. L'appareil ne comportait pas alors de vitesse

intermédiaire entre 200 et 600 cc. à l'heure. On fait donc une nouvelle solution moins concentrée.

2^e solution : 2 mgr. dans 250 cc. de sérum physiologique : 660 cc. à l'heure, soit 0,075 mgr. par kg./heure, pendant 1 h. 10, de 17 h. 10 à 18 h. 20.

17 h. 10	Pr. art.	10,5-8	Ind. osc.	6	Resp.	132
17 h. 13	»	10,5-8	»	6	»	132
17 h. 16	»	13-9	»	6	»	132
17 h. 34	»	13-9	»	6	»	132
17 h. 45	»	16-9	»	8	»	132
17 h. 51	»	17-9	»	8	»	132
17 h. 53	»	16-9	»	8	»	136
18 h. 13	»	16-9	»	10	»	128
18 h. 20	»	16,5-9	»	10	»	128

OBSERVATION XXX. — *Choc obstétrical.*

M^{me} B... 36 ans, poids 60 kgr.

La malade entre le 4 juin 1936 à l'hôpital Saint-Antoine. (Service du D^r Lévy-Solal).

Observation : Cette femme est en travail depuis plus de 24 heures. On pratique à dilatation complète une version par manœuvres internes pour présentation de l'épaule, suivie d'une délivrance artificielle.

Dans les heures qui suivent, état de choc : pâleur avec cyanose des lèvres, extrémités refroidies. La pression est à 6,5-4. On pratique une transfusion de sang de 300 gr. dans la nuit sans obtenir d'amélioration de l'état général. Les tonicardiaques habituels (camphre, spartéine, caféine) restent sans effets. L'état reste très grave et nous incite à tenter l'injection intraveineuse continue d'adrénaline.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline le 5 juin 1935.

Avant l'injection continue : Pr. art. : 6,5-4. Pouls 120. Respiration 24. Ind. osc. 1/2.

Marche de l'injection continue : on utilise successivement deux solutions d'un titre différent :

1^{re} solution : 3 mgr. d'adrénaline dilués dans 500 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 36 cc. à l'heure soit 0 mgr. 003 par kg./heure, pendant 20 minutes, de 11 heures à 11 h. 20.

11 h.	Pr. art.	6,5-4	Pouls	120	Resp.	24	Ind. osc.	1/2
11 h. 10	»	7-4,5	»	123	»	28	»	1/2
11 h. 20	»	7,5-4,5	»	128	»	32	»	3/4

2^e vitesse : 48 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0048 par kg./heure, pendant 10 minutes, de 11 h. 20 à 11 h. 30.

11 h. 20	Pr. art.	7,5-4,5	Pouls	120	Resp.	28	Ind. osc.	3/4
11 h. 25	»	7,5-4,5	»	120	»	28	»	3/4
11 h. 30	»	7,5-4,5	»	120	»	28	»	3/4

3^e vitesse : 72 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0072 par kg./heure, pendant 15 minutes, de 11 h. 30 à 11 h. 45.

11 h. 31	Pr. art.	7,5-4,5	Pouls	120	Resp.	28	Ind. osc.	3/4
11 h. 35	»	7,5-4,5	»	120	»	28	»	3/4
11 h. 41	»	7,5-4,5	»	112	»	28	»	3/4
11 h. 45	»	7,5-4,5	»	112	»	28	»	3/4

4^e vitesse : 96 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0096 par kg./heure, pendant 15 minutes, de 11 h. 45 à 12 heures.

11 h. 50	Pr. art.	7,5-4,5	Pouls	112	Resp.	28	Ind. osc.	3/4
11 h. 55	»	7,5-4,5	»	120	»	28	»	3/4
12 h.	»	7,5-5	»	120	»	28	»	3/4

5^e vitesse : 144 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0144 par kg./heure, pendant 5 minutes, de 12 heures à 12 h. 05.

12 h.	Pr. art.	7,5-5	Pouls	120	Resp.	28	Ind. osc.	3/4
12 h. 5	»	8-5	»	112	»	28	»	3/4

6^e vitesse : 175 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0175 par kg./heure, pendant 40 minutes, de 12 h. 05 à 12 h. 45.

12 h. 5	Pr. art.	8-5	Pouls	112	Resp.	28	Ind. osc.	3/4
12 g. 20	»	9-6	»	123	»	28	»	3/4
12 h. 30	»	9-6	»	126	»	28	»	1/4
12 h. 40	»	9-6	»	124	»	28	»	1/4
12 h. 45	»	9-6	»	124	»	28	»	1/4

7^e vitesse : 216 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0216 par kg./heure, pendant 1 h. 22, de 12 h. 45 à 14 h. 07.

12 h. 45	Pr. art.	9-6	Pouls	124	Resp.	28	Ind. osc.	1/4
12 h. 50	»	10-6,5	»	124	»	32	»	1/2
13 h. 05	»	10-6,5	»	124	»	32	»	1/2
13 h. 15	»	10,5-7	»	120	»	32	»	1/2
13 h. 55	»	10,5-7	»	116	»	32	»	1/2
14 h. 07	»	10,5-7	»	120	»	28	»	2

Deuxième solution : 1 mgr. d'adrénaline dilués dans 100 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 84 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 014 par kg./heure, pendant 23 minutes, de 14 h. 07 à 14 h. 30.

14 h. 07	Pr. art.	10-6,5	Pouls	112	Resp.	28	Ind. osc.	2
14 h. 10	»	10-6,5	»	112	»	28	»	2
14 h. 17	»	10-6,5	»	112	»	28	»	2
14 h. 20	»	11-6,5	»	116	»	32	»	2,5
14 h. 25	»	11-6,5	»	116	»	36	»	2,5
14 h. 30	»	11-6,5	»	116	»	36	»	2,5

2^e vitesse : 44 cc. 4 à l'heure soit 0 mgr. 0074 par kg./heure, pendant 55 minutes, de 14 h. 30 à 15 h. 25.

14 h. 30	Pr. art.	11-6,5	Pouls	116	Resp.	24	Ind. osc.	2,5
14 h. 35	»	11-7	»	112	»	28	»	2,5
15 h. 15	»	11-7	»	112	»	32	»	2,5
15 h. 25	»	11-7	»	112	»	32	»	2,5

Dose totale d'adrénaline : 3 mgr. 640 en 4 h. 25.

Suites de l'injection continue : La malade se sent mieux ; le faciès, pâle avec cyanose des lèvres, s'est recoloré, en même temps que la cyanose disparaissait :

Après l'arrêt :

6 m.	Pr. art.	12-7	Pouls	120	Resp.	28	Ind. osc.	3
12 m.	»	10-7	»	120	»	28	»	1,5
1 h. 12	»	10-7	»	120	»	24	»	1,5
3 h.	»	10,5-7	»	120	»	20	»	2
5 h.	»	10,5-7	»	92	»	20	»	1,5
12 h.	»	10,5-7	»	92	»	20	»	1,5
12 h. 30	»	10,5-7	»	104	»	20	»	1,5
13 h.	»	10,5-7	»	112	»	20	»	1,5
13 h. 30	»	10,5-7	»	120	»	20	»	1,5
14 h.	»	10,5-7	»	120	»	20	»	1,5
14 h. 30	»	10,5-7	»	112	»	20	»	1,5
15 h. 30	»	10,5-7	»	90	»	20	»	1,5
17 h. 30	»	10-5,7	»	90	»	20	»	1,5

Très bon état général

Suites de couches normales. Sortie 15 jours plus tard.

OBSERVATION XXXI. — *Collapsus cardio-vasculaire.*

M^{me} L... Eugénie, 40 ans, poids 50 kgr.

Diagnostic : Entre à l'hôpital de Juvisy, service du D^r Hervy le 11 juin 1935. Etat fébrile depuis trois mois avec subictère en présence de ces phénomènes et de douleurs de l'hypochondre droit l'intervention est décidée. Diagnostic probable : cholécystite avec péricholécystite.

Le 18 juin 1935 : Intervention : médiane sus ombilicale à la locale. Vérification du diagnostic. Cholécystectomie.

Suites très simples : température entre 37° et 37°6 jusqu'au 5^e jour.

Le 23 juin : A cette date collapsus cardiaque avec hypotension considérable ne réagissant ni à la digitaline ni à l'ouabaine.

On décide de recourir à l'injection continue d'adrénaline.

Pendant l'infusion d'adrénaline la pression remonte. Dès qu'on l'arrête, la mort se produit.

Voici le détail de l'injection intraveineuse.

Marche de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline : La solution d'adrénaline est de 2 mgr. pour 123 cc. de sérum physiologique.

La pression artérielle maxima est à 8. La minima est presque impossible à prendre. L'indice oscillométrique est de 1 division à l'appareil de Pachon. Le pouls est à 112 ; la respiration à 40.

1^{re} vitesse : 26 cc. à l'heure, c'est-à-dire à la dose de 0 mgr. 0083 par kg./heure de 12 h. 20 à 13 h. 45.

12 h. 45 : la maxima est à 9 ; l'indice oscillométrique est de 2 d. le pouls à 112 ; la respiration à 40.

12 h. 54 : maxima 9,5. Ind. osc. 2 d. Pouls 100, Resp. 40.

13 h. 30 : maxima 10. Ind. osc. 2 d. Pouls 100. Resp. 40.

13 h. 45 : maxima baisse : 7.

L'aiguille sort de la veine, et ne peut être réintroduite.

Aussi dénudation de la veine très difficile. Absence presque totale de circulation. Mise en place de l'aiguille. La pression et le pouls sont presque imprenables.

14 h. 20 : reprise de l'injection à la vitesse de 26 à l'heure, c'est à-dire 0 mgr. 0084 d'adrénaline par kg. et par heure, de 14 h. 20 à 15 h. 7.

14 h. 22 : la maxima est à 10,5.

14 h. 26 : la maxima monte à 11. Ind. osc. 2,5 d. pouls : 90.

14 h. 40 : maxima 9, ind. osc. 2.

14 h. 44 : maxima 10, ind. osc. 2,5. On accélère la vitesse. La malade semble aller mieux, mais s'agite. Coramine.

15 h. 7 : maxima 8,5. Mais on arrête l'injection à cause de l'agitation.

La mort survient quelques instants après.

OBSERVATION XXXII. — *Choc chirurgical.*

M^{me} F... Henriette, 35 ans, poids 50 kgr.

Entre à l'hôpital de Juvisy, service du Dr. Hervy, le 27 juin 1935.

Observation : sarcome de l'humérus pour lequel fut d'abord pratiquée la résection sous capitale de l'humérus. Désarticulation de l'épaule ultérieurement.

Intervention chirurgicale le 3 juillet 1935 par le Dr Hervy.

Cette intervention est suivie d'un choc assez important. La pression artérielle qui était avant l'opération de 10,5-6 tombe à 8-6 au Pachen. Le pouls devient mou, filant, incomptable. On institue d'urgence l'injection intraveineuse continue d'adrénaline. Elle ne tarde pas à ramener la pression à la valeur antérieure à l'intervention, en même temps que s'améliore l'état général.

Voici le résumé de l'injection continue :

Marche de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline :

Solution d'adrénaline 3 mgr. dilués dans 250 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 30 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 0072 par kg./heure, pendant 2 h. 10, de 13 h. 35 à 15 h. 45.

13 h. 35	Pr. art.	9 1/4-6 1/4	Ind. osc.	3-4,5	Pouls	80
13 h. 45	»	9 1/4-6 1/4	»	3-4,5	»	94
14 h. 10	»	9 1/4-6 1/4	»	3-3,5	»	90
14 h. 23	»	10 1/4-7	»	3-3,5	»	96
14 h. 35	»	10 1/4-6,5	»	2,5	»	84
14 h. 45	»	12,5-7	»	2,5	»	84
15 h.	»	12-7	»	3	»	86
15 h. 15	»	11-6,5	»	3,5	»	98
15 h. 45	»	11-6,5	»	3,5	»	98

2^e vitesse : 73 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 017 par kg./heure, pendant 1 h. 50, de 15 h. 45 à 18 h. 5.

15 h. 45	Pr. art.	10,5-7	Ind. osc.	3	Pouls	86
15 h. 51	»	12,5-7,5	»	3	»	84
16 h. 5	»	13-7,5	»	3	»	80
16 h. 20	»	10-6,5	»	3	»	80
16 h. 35	»	10,5-7	»	3,5	»	80
16 h. 55	»	11,5-7,5	»	3	»	80
17 h. 10	»	10,5-7	»	3	»	106
17 h. 35	»	10,5-7	»	3	»	106
18 h. 05	»	11,5-7,5	»	3	»	106

L'état général s'est notablement amélioré.

Suites de l'injection continue.

La malade sort guérie quelques jours plus tard.

OBSERVATION XXXIII. — *Choc chirurgical.*

M^{me} B... Léonie, 36 ans, poids 50 kgr.

Entre à l'hôpital de Juvisy, service du Dr Hervy, le 24 juin 1935.

Observation :

Le 25 juin curettage explorateur.

Le 9 juillet : hystérectomie totale.

Suites opératoires difficiles ; le 4^e jour, éventration.

Le 14 juillet, au 5^e jour, syndrome d'occlusion intestinale : arrêt complet des gaz et des matières, ballonnement accentué du ventre, vomissements très abondants. Etat général très altéré. Tension artérielle, très faible, autour de 8 (maxima au Pachon). Oscillations minimes.

16 heures : intervention par réfection de la paroi abdominale.

Anesthésie à l'évipan.

4 heures après l'intervention, la malade est très shockée, abattue avec une tension maxima autour de 8 au Pachon, oscillations nulles, pouls filiforme, imprenable, transpiration abondante, extrémités froides et surtout pâleur considérable.

On fait une injection continue d'adrénaline qui remonte la pression et qui est suivie de guérison définitive.

Voici en détail l'injection.

Avant l'injection continue : Pr. art. 7, pouls filiforme, oscillations nulles.

Marche de l'injection continue : Solution : 4 mgr. d'adrénaline dans 250 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 37 cc. 5 à l'heure, soit 0 mgr. 012 par kg./heure, pendant 24 minutse, de 20 h. 30 à 20 h. 43.

20 h. 30	Pr. art.	8	Pouls	incomptable	Osc.	nulles
				irrégulier		
20 h. 38	»	9	»	108	»	nulles
20 h. 54	»	10	»	110	»	1

2^e vitesse : 127 cc. 5 à l'heure, soit 0 mgr. 04 par kg./heure, pendant 2 h. 16, de 20 h. 54 à 23 h. 10.

20 h. 54	Pr. art.	10	Pouls	110	Ind. osc.	1
21 h. 3	»	10,5	»	mieux frappé	Ind. osc.	1
21 h. 22	»	10,5	»	104	Ind. osc.	1 3/4
21 h. 27	»	12	»	105	»	1
21 h. 35	»	10,5	»	105	»	1
21 h. 47	»	11	»	105	»	1 1/2
22 h.	»	11,5	»	104	»	1 1/2
22 h. 10	»	12-8	»	108	»	1 1/2

22 h. 30	»	12-8	»	108	»	1 1/2
22 h. 45	»	12-8	»	110	»	1 1/2
23 h.	»	12-8	»	106	»	1 1/2
23 h. 10	»	11-8	»	110	»	1 1/2

Dose totale d'adrénaline : 5,766 mgr. en 2 h. 40.

Suites de l'injection continue :

Le lendemain : Pr. art. : 11-8.

Surlendemain : Pr. art. 12,5-8.

L'état général est excellent. La malade sort guérie quelques jours plus tard.

OBSERVATION XXXIII. — *Choc chirurgical.*

Mme X... âgée de 32 ans, poids 60 kgr. environ.

Observation : La malade entre dans le service pour un syndrome péritonéal aigu. Rapidement tableau de péritonite toxique. On décide malgré tout de tenter une intervention chirurgicale et de relever au préalable la pression.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline :

Nous commençons l'injection lente et continue d'adrénaline à 11 h. 45 d'abord à une vitesse très faible (0 mgr. 003 par kg./heure) puis au bout de 7 minutes, puis de 6 minutes, nous accélérons progressivement de façon à obtenir une action sur la pression artérielle : elle passe de 8/6 au début à 9/6 puis 10/6 enfin 11/7,5, où elle reste en plateau pendant deux heures. Pendant ce temps à 12 h. 30 on intervient, on ouvre la plaie, sous anesthésie, très courte, au chloroforme. Pendant cette opération la pression ne varie pas ; le pouls seul s'accélère de 144 à 160. Mais l'état général reste grave. Le faciès péritonéal est typique. Nous continuons l'injection, mais on est obligé d'accroître sans cesse la vitesse pour maintenir la pression. Même la mort nous paraissant imminente, nous poussons la vitesse à une valeur énorme : 1800 cc. à l'heure. Pendant 5 minutes, nous injectons la dose de 0 mgr. 18 par kg./heure. Nous n'avons pas maintenu plus longtemps le débit. Nous arrêtons l'injection, une demi-heure plus tard la malade meurt.

Voici le détail des doses :

Avant l'injection continue : Pr. art. 8-6 pouls 170, Resp. 32. Ind. Osc. 1/4 d.

Marche de l'injection continue : solution de 3 mgr. d'adrénaline dans 500 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 30 cc. à l'heure soit 0 mgr. 003 par kg./heure; pendant 7 minutes, de 11 h. 17 à 11 h. 24.

11 h. 17	Pr. art.	8-6	Pouls	170	Ind. osc.	1/4	Resp.	32
11 h. 23	»	8-6	»	170	»	1/4	»	32
11 h. 24	»	8-6	»	170	»	1/4	»	32

2^e vitesse : 60 cc. à l'heure soit 0 mgr. 006 par kg./heure, pendant 6 minutes, de 11 h. 24 à 11 h. 30 :

11 h. 24	Pr. art.	8-6	Pouls	170	Ind. osc.	1/4	Resp.	32
11 h. 30	»	8,5-6	»	144	»	1/4	»	32

3^e vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 009 par kg./heure, pendant 3 h. 45, de 11 h. 30 à 15 h. 45.

11 h. 30	Pr. art.	8,5-6	Pouls	144	Ind. osc.	1/4	Resp.	32
11 h. 34	»	8,5-6	»	144	»	1/4	»	32
11 h. 37	»	9-6	»	136	»	1/4	»	36
11 h. 45	»	9,5-6	»	144	»	1/4	»	28
12 h.	»	10-6	»	144	»	1/2	»	30
12 h. 20	»	11-6	»	160	»	1/2	»	36
12 h. 35	»	11-6	»	156	»	1/2	»	40
12 h. 50	»	11-6	»	144	»	1	»	36
13 h. 2	»	11-7,5	»	144	»	1	»	44
14 h.	»	11-7,5	»	160	»	1	»	44
14 h. 25	»	10-6,5	»	168	»	1/2	»	52
14 h. 30	»	10-6,5	»	168	»	1/2	»	52
14 h. 45	»	8-5	»	140	»	1/2	»	52

4^e vitesse : 120 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 012 par kg./heure, pendant 10 minutes, de 14 h. 45 à 14 h. 55.

14 h. 45	Pr. art.	8-5	Pouls	140	Ind. osc.	1/2	Resp.	52
14 h. 55	»	8-5	»	144	»	1/4	»	52

5^e vitesse : 180 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 018 par kg./heure, pendant 10 minutes, de 14 h. 55 à 15 h. 5.

14 h. 55	Pr. art.	8-5	Pouls	144	Ind. osc.	1/4	Resp.	52
15 h. 5	»	7-5	»	172	»	3/4	»	52

6^e vitesse : 240 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 024 par kg./heure, pendant 20 minutes, de 15 h. 5 à 15 h. 25.

15 h. 5	Pr. art.	7-5	Pouls	172	Ind. osc.	3/4	Resp.	52
15 h. 25	»	7-5	»	172	»	3/4	»	52

7^e vitesse : 1800 cc. à l'heure, soit 0 mgr. 18 par kg./heure, pendant 5 m. ;

15 h. 25	Pr. art.	7-5	Pouls	172	Ind. osc.	3/4	Resp.	52
15 h. 30	»	11-6	»	440	»	1-1,5	»	52

Dose totale d'adrénaline : 4 mgr. 368 en 4 h. 13 m.

OBSERVATION XXXIV. — *Choc obstétrical.*

M^{me} Y..., 30 ans. Poids 60 kg.

Service du D^r LÉVY-SOLAL. Observation recueillie par M. MATHIVAT.

Observation : L'accouchée fait un choc obstétrical à la suite d'une hémorragie de la délivrance. Elle est pâle, cyanosée, la pression artérielle basse, à 8-6, quand on décide d'instituer l'injection intra-veineuse continue.

Injection intraveineuse continue :

On relève assez rapidement la pression. On baisse la dose, mais comme la tension baisse un peu, on réaccélère et la pression remonte.

— Avant l'injection : T. A. 8-5 ; pouls 110. Respiration 26.

— *Marche de l'injection d'adrénaline* : 3 mgr. dans 500 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 30 cc. à l'heure, soit 0,003 mgr. par kg./heure, pendant 30 minutes, de 12 h. 5 à 12 h. 35.

12 h. 15	Pr. art. 10-5	Pouls 114	Respiration 34
12 h. 35	» 11-6	» 120	» 32

2^e vitesse : 20 cc. à l'heure, soit 0,002 mgr. par kg./heure, pendant 45 minutes, de 12 h. 35 à 13 h. 20.

12 h. 55	Pr. art. 12-6,5	Pouls 108	Respiration 34
13 h. 20	» 12-6	» 110	» 28
13 h. 30	» 11-6	» 110	» 28

3^e vitesse : 30 cc. à l'heure, soit 0,003 mgr. par kg./heure, pendant 20 minutes, de 13 h. 20 à 13 h. 40.

13 h. 40	Pr. art. 12-6	Pouls 110	Respiration 24
----------	---------------	-----------	----------------

4^e vitesse : 20 cc. à l'heure, soit 0,002 mgr. par kg./heure, pendant 25 minutes, de 13 h. 40 à 14 h. 5.

10 h. 5	Pr. art. 12-6	Pouls 100	Respiration 26
---------	---------------	-----------	----------------

Dose totale d'adrénaline : 0,29 mgr. en 2 heures.

Suites de l'injection continue : excellentes. On n'a pas observé d'hypotension secondaire. La malade sort guérie quelques jours plus tard.

OBSERVATION XXXV. — *Choc chirurgical au cours d'une maladie d'Addison.*

Ni..., 35 ans, Poids 40 kg. (Service du Dr HERVY à Juvisy).

Diagnostic : maladie d'Addison, hospitalisée pour phlegmon rétro-pharyngien.

Observation : mélanodermie typique, asthénie considérable. La malade peut à peine remuer. Hypotension artérielle 8,5-6,5.

Phlegmon depuis trois jours.

Incision. L'état général s'aggrave ; le pouls devient filant, la pression est basse. Urines : ni sucre ni albumine.

Mauvais état général.

Injection intraveineuse continue d'adrénaline.

— *Avant l'injection* : Pr. art. 8,5-6,5 ind, osc. 4. pouls 112.

— *1^{re} injection* : la solution comprend 2 mgr. dans 250 cc. de sérum physiologique :

1^{re} vitesse : 50 cc. à l'heure, soit 0,01 mgr. par kg. /heure, pendant 1 heure, de 12 h. 18, à 13 h. 18.

12 h. 33	Pr. art.	8,5-6,5	Ind. osc.	5	Pouls	112
12 h. 48	»	8,5-6,5	»	5	»	112
13 h. 18	»	8,5-6,5	»	4	»	112

2^e vitesse : 90 cc. à l'heure, soit 0,018 mgr. par kg. /heure, pendant 17 minutes,

13 h. 25	Pr. art.	9,6-6,5	Ind. osc.	5	Pouls	116
13 h. 35	»	9,6-6,5	»	5	»	112

Arrêt de l'injection pendant 15 minutes de 13 h. 35 à 13 h. 50

13 h. 40 : Pr. art. : 7,5-6

— *2^e injection* : la solution est différente : 2 mgr. d'adrénaline dans 125 cc. de sérum physiologique :

Vitesse : 50 cc. à l'heure, soit 0,02 mgr. par kg. /heure, pendant deux heures : de 13 h. 50 à 15 h. 50.

13 h. 55	Pr. art.	9,5-6,5	Ind. osc.	5	Pouls	112
14 h. 50	»	9,5-6,5	»	5	»	112
15 h. 45	»	9,5-6,5	»	5	»	112

Dose totale d'adrénaline : 2,204 mgr. en 3 heures.

Suites de l'injection : l'injection est très bien supportée. La malade éprouve une sensation de bien-être ; pendant l'injection même, la malade peut s'asseoir seule. Elle est sortie quelques jours après.

OBSERVATION XXXVI. — *Choc chirurgical.*

M^{lle} Sig..., 15 ans. Poids 55 kg.

Malade, entrée le 17 décembre 1935 dans le service de M. le D^r PAGNIEZ à Saint-Antoine, opérée dans le service de M. le D^r BRÉCHOT le 7.

Diagnostic : fièvre typhoïde opérée pour pleurésie purulente, choc chirurgical.

Observation : En traitement depuis 20 jours pour fièvre typhoïde (séro-diagnostic positif au bacille d'Eberth), l'affection ayant commencé huit jours avant son entrée. Le cœur était au début bien frappé régulier, la T. A. était de 10-4. Puis la malade fait une hémorragie intestinale qui nécessite une transfusion.

Puis la T. A. après s'être abaissée à 6,5-3 remonte aux environs de 7,5-6. La température est élevée. Le 2 janvier apparition d'une pleurésie purulente qu'on évacue le 7 janvier par pleurotomie sans résection costale. On note alors un état de choc très grave : facies pâle, légère cyanose des lèvres, agitation. Le pouls est petit filant, à peine comptable. On décide d'instituer l'injection continue d'adrénaline.

— *Injection continue le 7 janvier 1936* :

Avant l'injection : T. A. 9,5-6, pouls incomptable.

Marche de l'injection continue : solution 2 mgr. d'adrénaline dans 200 cc. de sérum physiologique.

1^{re} vitesse : 50 cc. à l'heure, soit 0,009 mgr. par kg./heure, pendant 7 minutes, de 13 h. 18 à 13 h. 25.

13 h. 20	Pr. art. 12-5	Pouls incomptable	Resp. 40
13 h. 22	» 12-5	» 136	» 40
13 h. 23	» 10,5-6	» 136	» 40
13 h. 25	» 10,5-6	» 136	» 40

2^e vitesse : 65 cc. à l'heure, soit 0,0118 mgr. par kg./heure, pendant 1 h. 47, de 13 h. 25 à 15 h. 12, sauf 5 minutes d'arrêt, l'aiguille étant sortie de la veine.

13 h. 26	Pr. art. 11-5	Pouls 136	Respiration 48
13 h. 30	» 11,5-5	» 136	» 48
13 h. 37	» 12-7	» 132	» 48
13 h. 45	» 12-7	» 160	» 48
13 h. 53	» 12-6	» 156	» 48
13 h. 58	» 13-6	» 156	» 48
14 h. 8	» 12,5-5	» 140	» 48

14 h. 19	»	12,5-6,5	»	152	»	48
14 h. 28	»	12-5	»	140	»	38
14 h. 36	»	12-5	»	136	»	38
14 h. 43	»	12-4,5	»	132	»	38
14 h. 51	»	11-4	»	144	»	38

Arrêt de l'injection pendant 5 minutes de 14 h. 51 à 14 h. 56.

14 h. 56	Pr. art.	12-6	Pouls	132	Respiration	38
15 h. 7	»	12-6	»	132	»	38
15 h. 12	»	12-6	»	132	»	38

3^e vitesse : ralentissement 50 cc. à l'heure, soit 0,009 mgr. par kg. / heure, pendant 3 minutes, de 15 h. 12 à 15 h. 15.

15 h. 15	Pr. art.	12-5	Pouls	132	Respiration	38
----------	----------	------	-------	-----	-------------	----

L'aiguille sort à nouveau de la veine. Nous décidons d'interrompre pour voir si l'infusion a eu un effet suffisant.

Dose totale d'adrénaline : 1,296 mgr. en 1 h. 57.

Suites de l'injection continuée :

15 h. 16	Pr. art.	12-5	Pouls	136
15 h. 19	»	12-5	»	136
15 h. 24	»	12-5	»	136
15 h. 40	»	11-5	»	160
15 h. 50	»	11-6	»	160
16 h. 30	»	11-5	»	166
Le lendemain	»	11-5	»	166

Les jours suivants l'état est encore grave, en rapport avec la gravité de la maladie, mais la pression reste autour de 10-5. Par la suite, otite avec réaction mastoïdienne, puis guérison.

CONCLUSIONS

I. — La méthode des injections intravasculaires continues est d'un grand intérêt pratique pour les recherches expérimentales et pour l'administration de médicaments actifs, mais elle réclame la régularité parfaite du débit et la possibilité de connaître à tout moment la dose exacte du produit ainsi injecté. Cette condition ne peut être remplie efficacement que par une technique spéciale.

II. — L'instrumentation que nous proposons, comporte un moteur à vitesse constante et réglable en cours de marche et permet des vitesses très variables allant de 10 cc. à plusieurs litres à l'heure. Elle se prête aisément à des études quantitatives et qualitatives de certains phénomènes biologiques comme à l'emploi précis de médicaments dont la posologie classique doit dès lors être révisée. Les doses sont rapportées à l'unité de poids du corps et à l'unité de temps.

Le véhicule liquide peut, avec avantage, être fortement réduit, la vitesse optima étant de l'ordre du centimètre cube par minute.

III. — Cette technique nous a permis de reprendre l'étude de quelques problèmes physiologiques, concernant la tolérance-limite du glucose, l'élimination et la mise en réserve

de l'acide cholalique, les effets d'eaux minérales et surtout les propriétés essentielles de l'adrénaline. Pour ce dernier sujet, nous avons opéré sur l'homme et sur le chien, anesthésié au chloralose. Nous avons utilisé, pour les injections continues d'adrénaline, les veines et les artères périphériques ainsi que les veines mésentériques, de manière à confronter entre elles les différentes données ainsi recueillies.

IV. — Nous avons suivi au cours de ces injection continues d'adrénaline les variations de la pression artérielle et de la glycémie en fonction des doses d'adrénaline.

A. — L'adrénaline, administrée par voie veineuse périphérique, détermine sur la pression artérielle des effets très variables selon la dose.

Chez le chien : la gradation peut être ainsi schématisée :

— Des doses très faibles peuvent déclencher le mécanisme régulateur et provoquer de l'hypotension pendant l'injection.

— Des doses faibles encore, mais plus élevées que les précédentes n'entraînent pas de modifications de la pression. Il semble qu'elles soient contrebalancées de façon assez exacte par une inhibition de la sécrétion glandulaire qui se prolonge quelque temps encore après l'arrêt brutal de l'injection et qui se traduit alors par de l'hypotension.

— Des doses plus fortes encore, supérieures à 0,04 mg. par kg./heure, débordent le mécanisme régulateur et déterminent de l'hypertension ; celle-ci fait place au moment de l'arrêt de l'injection à une hypotension plus ou moins marquée et plus ou moins durable qui traduit le retard, mis par la surrénale pour récupérer le taux de sa sécrétion initiale.

Dans un quart des cas, la ligne d'ascension de la pression artérielle est interrompue à son début par une dépression transitoire ou « step » adrénalinique qui représente vraisemblablement un phénomène de surprise sinusale.

Chez l'homme, nous avons également observé de l'hypotension après l'arrêt de l'injection et au cours de l'injection lorsque, dans ce dernier cas, nous injectons des doses inférieures au « seuil » dont la valeur est voisine de 0,01 mg. par kg. /heure.

B. — L'étude des « seuils hypertensifs » par les voies veineuses périphérique et mésentérique, montre une importante destruction d'adrénaline par le foie. L'injection par voie artérielle s'accompagne également de la disparition d'une certaine quantité d'adrénaline.

C. — Les « seuils hyperglycémiants » sont très inférieurs aux « seuils hypertensifs » aussi bien chez l'homme que chez le chien. L'injection continue intraveineuse qui agit sur la glycémie sans déterminer d'hypertension se comporte comme la résorption lente de l'adrénaline introduite par voie sous-cutanée.

D. — Les « seuils hypertensifs » et « hyperglycémiants » sont plus bas chez l'homme que chez le chien anesthésié. Ce fait souligne la très grande sensibilité de l'homme à l'adrénaline.

V. — Nous avons également suivi les variations de divers éléments constitutifs du sang :

A. — Le cholestérol et l'urée ne subissent pas de modifications au cours des injections continues d'adrénaline, chez le chien comme chez l'homme.

B. — De même nous n'avons observé aucune modification de la calcémie chez le chien, ni aucune variation notable des sels biliaires et du taux des albumines du sang chez l'homme.

C. — L'hyperbilirubinémie après l'injection continue d'adrénaline n'a été constatée qu'une fois sur 15 malades, au cours d'un ictère hémolytique.

D. — Nous avons observé deux fois sur 15 une diminution marquée de la résistance globulaire pendant l'injection continue d'adrénaline. Le fait fut particulièrement net pour le cas d'ictère hémolytique dont nous venons de parler.

E. — Au cours de l'injection intraveineuse continue d'adrénaline, la rate s'est fortement contractée chez les 4 splénomégaliques que nous avons étudiés. En même temps sont apparues une forte polyglobulie et une leucocytose marquée. Les mêmes modifications sanguines, quoique plus atténuées, ont été observées chez divers sujets non splénomégaliques.

VI. — Au cours de nos injections continues d'adrénaline, la sécrétion urinaire et la sécrétion biliaire ont diminué de façon considérable et ont pu même se tarir. En outre, nous avons noté une élimination urinaire plus marquée qu'à l'état normal, des corps cétoniques.

VII. — Au cours du choc peptonique provoqué chez le chien, les injections continues d'adrénaline remontent plus régulièrement la pression que ne le feraient des injections discontinues massives aux doses où ces injections sont tolérées chez l'animal.

L'application des injections intraveineuses continues d'adrénaline à la thérapeutique du choc chirurgical a donné 6 fois sur 9 cas une disparition rapide des accidents de choc. La même technique chez deux accouchées en état de choc a été suivie d'excellents résultats.

La méthode nous a paru bien tolérée, en dehors parfois d'un peu de céphalée ou de quelques palpitations, mais elle nécessite une surveillance attentive du pouls, de la respira-

tion et surtout de la pression artérielle. Chez deux splénomégamiques l'injection a été suivie d'une assez forte réaction fébrile.

La méthode des injections intraveineuses continues d'adrénaline est donc d'une technique délicate, impliquant une étroite surveillance des malades et une juste appréciation des doses. Mais, sous ces réserves, elle paraît d'une réelle efficacité dans la thérapeutique des états de choc.

VU : *Le Doyen,* VU : *Le Président de Thèse,*
ROUSSY. A. BAUDOUIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE (1)

- ABELOUS (J. E.), ARGAUD, et SOULA. — La rate *Traité de Physiologie normale et pathologique*, t. IV, p. 97. Masson édit. 1928.
- ADOLPH (E. F.), GERBASI (M. J.) et M. J. LEPORE. — Reditributions of water following transfusions and infusions. *Am. J. of Phys.* **107** ; 647-666, mars 1934.
- ASHBY (J. E.) et MOORE (H. L.). — Continuous intraveinuous therapy in Infants. *Journ. of Pediat.* janvier, 1935, t. VI, p. 88-93.
- BALNA et FABRE (R.). — La médication adrénalinique dans le choc. *C. R. Soc. de Méd. et de Chirurg. de Bordeaux*, 6 juillet 1923.
- BARDIER et FRÄNKEL. — Action de l'extrait capsulaire sur la diurèse et la circulation rénale. *Journ. de Physiol. et de Patho. générale*, 1899, p. 960.
- BARGER et DALE (A.). — *J. of physiology*, 1910, 41, p. 32.
- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (HENRI), LEWIN (J.) et SALLET (J.). — Injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline. Action sur la glycémie selon les doses injectées. *C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 529.
- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (HENRI), LEWIN (J.), et SALLET (J.). — Injections intraveineuses et intraartérielles lentes et continues d'adrénaline. Action sur la pression artérielle. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. XCIX, p. 73.
- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (HENRI), LEWIN (J.), et SALLET (J.). — Injections intraveineuses continues d'adrénaline après choc peptonique chez le chien. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 379.
- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (HENRI), LEWIN (J.), et SALLET (J.). — Injections continues d'adrénaline. Influence sur le taux de l'urée, du cholestérol et du calcium sanguin. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXX, 1935, p. 629.
- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (HENRI), LEWIN (J.), et SALLET (J.). — Action sur la teneur en corps cétoniques de l'urine des injections continues d'adrénaline. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXX, 1935, p. 860.

(1) Nous faisons précéder d'un *astérisque* le nom des auteurs qui ont proposé un appareil pour injection continue.

- BAUDOUIN (A.), BÉNARD (HENRI), HERVY (J.), LEWIN (J.), et SALLET (J.). — Injections intraveineuses lentes et continues d'adrénaline chez l'homme. *C. R. Soc. de Biol.*, 1935, t. CXIX, p. 474.
- BAUDOUIN (A.), LEWIN (J.), AZÉRAD (E.). — Injections continues d'insuline chez le chien. Dose limite par voie intra-artérielle et intraveineuse mésentérique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXX, 1935, p. 865.
- BAUDOUIN (A.), LEWIN (J.), AZÉRAD (E.). — Injections continues d'insuline chez le chien. Dose limite par voie veineuse périphérique. *C. R. Soc. de Biol.*, t. CXX, 1935, p. 769.
- BAUDOUIN (A.), LEWIN (J.), et BACHELLIER (R.). — Injections continues d'urine au lapin. Toxicité de l'urine normale en fonction de la vitesse d'injection. *C. R. Soc. de Biol.*, CXXI, n° 8, p. 740.
- BAYL. — Un cas de pneumonie grippale intéressant tout le poumon gauche traité *in extremis* par l'opothérapie des organes de défense. Guérison. *Rev. de Path. comparée*, **33**, 788-790, 1933.
- BEARD (J. W.), et BLALOCK (A.). — Intravenous injection; study of composition of blood during continuous trauma to intestines when no fluid is injected and when fluid is injected continuously. *J. Clin. Investigations* II, 265, mars 1932.
- BEARD, WILSON (J.), WEINSTEIN (R. M.) et BLALOCK (A.). — Study of effects of hemorrhage, trauma, histamin and spinal anesthesia on composition of blood when no fluids are injected and when fluids are introduced intravenously. *J. Clin. Investigations*, **11**, 294-309, mars 1932.
- BÉCART. — Présentation d'un appareil nouveau : Le transfuseur électrique. *Ac. de Méd.*, 28 février 1933. *Pr. Méd.*, 1933, p. 362.
- BENDA (R.). — De l'emploi de l'adrénaline au cours des états hémorragiques et dans les maladies du sang. *Ann. de Méd.*, t. XXVII, n° 2, février 1930.
- BENHAMOU. — La splénocontraction par l'adrénaline et son action thérapeutique. 1^o *Congrès français de thérapeutique*, 23 et 25 octobre 1933. II. *Comptes Rendus*, Paris, Doin, édit.
- BENHAMOU. — L'exploration fonctionnelle de la rate. Diagnostic et traitement des syndromes spléniques, 1933. Masson, Paris.
- BENJAMIN. — Continuous intravenous infusion. *J. of lab. and Clin. Med.*, t. t. XVI, p. 897, 1931.
- BINET L., CARDOT H., et FOURNIER (BERTHE). — Spléno-contraction et polyglobulie par l'adrénaline et l'extrait de génêt. *Soc. de Biol.*, 25 février 1927.
- BINET (L.), et KAPLAN (M.). — Mobilisation des plaquettes par l'adrénaline; plaquettose par spléno-contraction adrénalinique. *Soc. de Biol.* 17 décembre 1927.

- BINET (L.). — La rate organe réservoir. *Paris*, Masson édit. 1931.
- *BOLLER (R.). — Ein neuer Apparat zur Ausführung der intravenösen Dauertropfinfusion. *Klin. Wochenschr.*, **11**, 245-246. 6 fév., 1932.
- *BORDE (C.). — Nouvel appareil pour injections continues. *B. et Mém. Soc. Méd. et Chir.*, Bordeaux, 1935. p. 215-222.
- BOSC et VEDEL. — Recherches expérimentales sur les effets et la valeur physiologiques des injections massives de la solution salée simple (NaCl à 5 et 7 ‰) et de la solution saline composée (chlorure de sodium et sulfate de soude à 7 ‰). Injections isolées et en série. *C. R. Soc. de Biol.* 11 juillet 1896, p. 744.
- BOSC ET VEDEL. — Traitement des infections expérimentales. *C. R. Soc. de Biol.*, 25 juillet 1896.
- BRU. — Action de l'adrénaline sur les échanges respiratoires et azotés des 24 heures. *C. R. Soc. de Biol.*, LXXXVI, 1068, 69, 1922.
- BRULÉ (M.), et ALTHAUSEN (T.). — Exploration fonctionnelle du foie par divers procédés d'épreuve de la fonction glycorégulatrice. *Pr. méd.*, 30 janvier 1932.
- BUONOMO LA ROSSA. — *Rassegna internazionale di clinica e terapia*, t. XV, n° 18, 30 septembre 1934.
- *BRUSH (J. M.). — Method for continuous infusion of infants. *Am. J. Dis. Child.* **44**, 366-371, 1932.
- CANNON (W. B.) et LYMAN. — The de pressor effect of adrenalin on arterial pressure. *Am. J. of Phys.*, 1912-1913, XXXI, p. 376-398.
- CANNON (W. B.) et NICE. — Action dépressive au cours de l'excitation du splanchnique. *Am. J. of physiol.*, 1912, XXIX, p. 22.
- CARRION et HALLION. — Influence des injections intravasculaires de chlorure de sodium sur la constitution moléculaire de l'urine. *Soc. de Biol.* 25 juillet 1896, p. 863.
- CARNOT et JOSSEMAND. — Sur la valeur hémostatique de l'adrénaline. *C. R. Soc. de Biol.*, p. 1347, 1902.
- CARNOT et JOSSEMAND. — Des différences d'action de l'adrénaline sur la pression sanguine suivant les voies de pénétration. *C. R. Soc. de Biol.*, 1902, p. 1472.
- CARRION ET HALLION. — Etude sur le lavage du sang. *C. R. Soc. de Biol.*, 5 décembre 1896, p. 1016,
- CHABROL (ET.), CHARONNAT (J.), et BUSSON (A.). — Le dosage des pigments biliaires du sang. La diazo-réaction limite. *Pr. Med.*, 6 février 1932, p. 193.
- CHABROL (ET.), CHARONNAT (J.), COTTET (J.), et BLONDÉ (P.). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires (réaction phosphovanillique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. CXV, p. 834.

- CHABROL (ET.), CHARONNAT (J.), et COTTET (J.). — La recherche des sels biliaires dans le sérum sanguin par la réaction phosphovanillique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1934, t. CXV, p. 835.
- CHABROL (ET.), et MAXIMIN (M.). — Recherches expérimentales sur les cholagogues administrés par voie veineuse. *Pr. Méd.*, 411, p. 666, 1929.
- CHABROL (ET.), et SALLET (J.). — Recherches sur la spléno-contraction sous l'effet de l'adrénaline administrée chez l'homme par voie sanguine. *Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, n° 3, 24 janvier 1936.
- CHABROL (ET.) et SALLET (J.). — La glycémie adrénalinique chez le chien soumis à des injections intraveineuses lentes et continues d'eau minérale alcaline. *C. R. Soc. de Biol.*, CXXI, n° 8, p. 733).
- CHABROL (ET.), et SALLET (J.). — Variations comparatives de la glycémie et de la sécrétion biliaire sous l'influence de l'adrénaline administrée par voie veineuse en injection lente et continue. *C. R. Soc. Biol.* t. CXXI, n° 6, p. 538.
- CHABROL (ET.) et BÉNARD (H.). — Les ictères. *Actualités Médicales*, J. B. Baillière et f., 1921.
- CHASSEVANT. — Injections de sérum artificiel dans l'empoisonnement strychnique. *C. R. Soc. de Biol.* 1896, p. 499.
- CLAUDE (H.). — Étude sur l'injection intraveineuse d'adrénaline. *Soc. de Biol.*, 27 nov. 1926.
- CORI (C. E.), CORI (G. T.) et BUCHWALD. — The mechanism of epinephrine action VI. Changes in Blood Sugar, lactic and blood pressure during continuous intravenous injection of epinephrine. *Amer. J. of Physiol.*, 1929, XCIII.
- CORI (C. E.) et BUCHWALD (K. W.). — Effets des injections continues d'adrénaline sur le métabolisme des hydrates de carbone, le métabolisme basal, et le système vasculaire de l'homme. *Amer. J. of Physiol.*, XCIV, 71-8, 1930.
- CORI (C. E.), et CORI (G. T.). *Proc. Soc. Exp. Biol., a med.* XXVII, 558, 1930.
- CORONA (F.). — La nécrose adrénalinique. *Il Policlinico, E. pratica t.*, XXXIX, n° 30, 25 juillet 1932.
- COTTET (J.). — Une nouvelle technique de dosage des sels biliaires dans le sang. Ses résultats cliniques. *Thèse Paris*, 1935. Le François, édit.
- DALE. — *Am. Journal of Physiology*, 1905, XXXII, p. LIX, 1906, XXXIV, p. 169.
- DALLY. — Le goutte à goutte intra-veineux en Amérique. *La Semaine des Hôp. de Paris*, 1^{er} juin 1935.
- DANIELOPOLU. — Les épreuves végétatives. *Pr. Méd.*, 59, p. 651.

- DANIELOPOLU, ASLAN (A.), et MARCON (I.). — Inversion du réflexe amphotrope sinocarotidien chez l'homme par l'ésérine adrénaline. *C. R. Soc. Biol.*, 1932, t. CIX, p. 765.
- DASTRE et LOYE. — Le lavage du sang. *Arch. de Phys.*, 15 août 1888.
- DASTRE et LOYE. — Nouvelles recherches sur l'injection de l'eau salée dans les vaisseaux. *Arch. de phys.*, p. 253, 1889.
- DASTRE et LOYE. — Le lavage du sang dans les maladies infectieuses. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 avril 1889.
- DELBET. — Recherches expérimentales sur l'hémato-catharsis. *C. R. Soc. de Biol.*, 6 juin 1896, p. 589.
- DESMARET. — Pression artérielle et états de shock. *Pr. Méd.*, 8 p. 155.
- DORLENCOURT (H.), TRIAS (A.), et PAYCHÈRE (A.). — Absorption de l'adrénaline par voie digestive. *Soc. de Biol.*, 20 mai 1922.
- DORLENCOURT (H.). — Étude pharmacodynamique de la résorption de l'adrénaline par les diverses voies de pénétration dans l'organisme et conclusions thérapeutiques. *1^o Congrès français de Thérapeutique*, 1933, Rapports, p. 281, 327.
- DRAGSTEDT. — *Amer. J. of Physiol.*, 1928, LXXXIV, 307.
- DROUET (P. L.). — *Soc. de Biol.*, Nancy, 26 juin 1929.
- DROUET (P. L.). — L'hyperbilirubinémie par spléno-contraction à l'adrénaline. Son intérêt comme test de l'insuffisance hépatique. *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 24 janvier 1930, p. 110.
- DROUET (P. L.). — L'hyperbilirubinémie par la spléno-contraction à l'adrénaline; son intérêt, comme test d'insuffisance hépatique. *Revue médico-chirurgicale des maladies du foie, du pancréas et de la rate*, t. V, n^o 3, mai-juin 1930.
- DUBOST (E.), et CUVELIER (LUCIENNE). — Action des eaux minérales sur la glycémie et l'indosé plasmatique du lapin au cours d'épreuves d'hyperglycémie provoquée. *C. R. Soc. Biol.*, t. CXVI, p. 191, 1934.
- DUHOT (E.), BIZARD (G.), et CUVELIER (LUCIENNE). — Action comparée de l'eau de Vichy, et d'une solution de bicarbonate de sodium sur la glycémie et sur l'indosé plasmatique du chien au cours d'épreuves d'hyperglycémie provoquée. *Ibid.* p. 193.
- DUMAS (A.), FROMENT (R.), MERCIER. — Action hypotensive de l'adrénaline chez les tabétiques. *Réunion Biol. de Lyon*, 21 mai 1928.
- * EICK. — *Zentralbl. f. Chir.*, **51**, 2575, 2579, 1924, et 52, 2466, 2464, 1925.
- ELLIOTT. — *Am. Journ. of Physiology*, 1905, t. XXXII, p. 411.
- ELLIOTT. — *Am. Journ. of Physiology*, 1912, t. XLVI, p. 405.
- EMBDEN et VON FÜRTH. — Ueber die Zerstörung des Suspatamins (Adrenalins) im Tierkörper. *Hofmeisters Beiträge*, IV^o, p. 421.

- FANTUS (R.). — Prescribing of dextrose phleboclysis. *J. A. M. A.*, **102**, 2165, 2170, 1934.
- * FARQUHARSON (ET.). — Continuous infusion. *Edinburg, M. J.*, **41**, 530-544, sept. 1934.
- * FELSSENREICH (G.). — Zur Technik perkutoner intravenöser Infusionen *Zentralbl. f. Chir.*, **57**, 139, 141, 1430.
- * FILLENZ K. — Ein neuer Apparat zur intravenösen Injektion von grösseren Mengen Flüssigkeiten. *Ztschr. f. Urol.*, **25**, 652-655, 1931.
- FIESSINGER (N.). — Physio-pathologie des traversées chimiques et bactériennes dans l'organisme. Masson, édit. 1934.
- * FINOCHIETTO (M. A.). — Injeccion endovenosa gota a gota permanente. *Prensa med. argent.*, 19-1197, 1201, 1932.
- FLÉIG (C.). — Injection intraveineuse de sucre. *C. R. Soc. de Biol.*, 1907, XIV, p. 190.
- FLEIG (C.). — Les eaux minérales, milieux vitaux. Sérothérapie artificielle et balnéothérapie tissulaire par leur injection dans l'organisme. Maloine, édit. Paris, 1909.
- FOURNIER (BERTHE). — Des polyglobulies à court terme par contraction de la rate. A. Mulcey, édit. Saint-Étienne.
- * FREIDELL (H. F.). — Apparatus for continuous intravenous administration of fluids by which rate of flow may be easily determined and controlled. *J. A. M. A.*, 1921, **76** : 724.
- FRIEDRICH (H.) et BUCHALY (J. G.). — Is die intravenösen Dauertropf infusion mit Gefahren verbunden ? *Zentralbl. f. Chir.*, 59 : 131-137, janv. 16, 1932.
- FRIEDEMANN (N.). — Ueber intravenöse Dauerinfusion. *Munch. Med. Wochenschr.*, 1913, **60**, 1022.
- *FRIEDEMANN (M.). — Erfahrungen mit der Dauertropfinfusion. *Dtsch. Zeitschr. f. Chir.*, 1919, **151** : 352.
- FRIEDEMANN (M.). — Infusion et transfusion en chirurgie abdominale. *Arch. f. klin. Chir.*, **137** : 555-567, 1925.
- FRIEDEMANN (M.). — 20 Jahre intravenöse Dauertropfinfusion. Geschichte der Einführung, Ausbau und Urteil. *Arch. f. klin. Chir.*, 178 : 1-61, 1933.
- VON FURTH. — *Zeitschr. f. phys. Chemie*, Bd. XX, S. 24.
- GAYET (R.), GAYET (Thérèse) et GUILLAUMIE. — Action vasomotrice de l'adrénaline sur les muscles : processus périphérique vaso-constricteur et processus central vaso-dilatateur. *C. R. Soc. de Biol.* 22 octobre 1927.
- GAYET (R.), GAYET (Thérèse) et QUIVY (Denise)l. — Sur les réactions vasodilatatrices des muscles à l'adrénaline et leur processus déterminant *C. R. Soc. de Biol.*, 28 octobre 1933.

- GAYET (R.). Discussion au 1^{er} Congrès français de Thérapeutique C. R. Doin, 1933, p. 82.
- *GIBBS (O.). — Accurate constant rate infection apparatus. *Journ. Pharmacol. et expér. therap.*, 35-63-65, 1929.
- GIBSON (G.). — L'action de l'adrénaline dans l'anémie aplastique. *The Lancet*, t. CCXI, n° 5834, 6 novembre 1926).
- GIROU (M. J.). — La légende de l'adrénaline hypertensive ; le traitement des éclipses auditives chez les hypertendus par l'adrénaline (XXXVIII^e Congrès français d'Oto-rhino-laryngologie, Paris, 14-17 octobre 1925).
- GLEY (E.). — La physiologie des surrénales et la sécrétion d'adrénaline. *C. R. Rev. de Méd.* Paris, t. XL ; avril 1923, n° 4.
- GOIA (J.). — L'action de l'adrénaline sur le tableau leucocytaire dans les myéloses. *Pr. Méd.*, 34 ; p. 366, 1922.
- GRASSO (R.). — Sur les dangers locaux possibles des injections d'adrénaline et des solutions adrénalinées (Contribution clinico-expérimentale). — *Archivio Ital. de chirurgia*, t. 37, fasc. I, juin 1934, p. 1-45.
- GRIGAUT. — Le cycle de la cholestérine. *Thèse de Paris*, 1913.
- GRUBER (C. M.). — III The fatigue threshold. Affected by adrenaline and by increased arterial pressure. *Amer. Journ. Physiol.*, XXXIII, 335.
- GRUBER (C.). — *Am. J. Physiol.*, XXXIX, 89.
- GYÖRGY (E. VON). et VESJELSKY (L.). — Die Wirkung der intravenösen hypertonen Dextroseinfusion. *Arch. f. Kinderh.*, 98 : 70-1932 ; 98 : 164-1933.
- HALLION. — Réaction vasomotrice de la surrénale à l'adrénaline. *Soc. de Biol.*, 25 juin 1921.
- HAYEM (Georges). — Traitement du choléra. Paris, 1885.
- HAYEM (Georges). — Leçons sur les maladies du sang. Paris, 1900.
- *HENDON (J. A.). — Venoclysis. *J. A. M. A.*, 95, p. 1175-1930.
- HENDON (G. A.). — *Am. J. Surg.*, 39 : 85-86, 1925.
- HENDON (G. A.). — Venoclysis on intravenous nutrition. *Texas State. J. Med.*, 21 : 662-666, 1926.
- HENDON (G. A.). — Experiences with venoclysis. *Am. Surg.*, 91 : 753-760, 1930.
- HENZLIK (P. J.) et KARSNER. — « Anaphylactoid phenomena from intravenous administration of various colloids, arsenicals and other agents ». *Journ. of Pharmacol. and experiment. Therapeutics.*, 1920, t. XIV, fasc. 5.
- HERLITZKA. — Sull azione ipotensiva tardiva delle adrenalina innietata endovena. *Minerva med.*, I, 698, 704, 1934.
- HESS (F. O.). — L'action exercée par l'injection intra-artérielle d'adrénaline sur la pression artérielle et veineuse chez l'homme. *Arch. f. experim. und pharm.*, Leipzig, 1922.

- HEYMANS (C.), REGNIER et BOUCKAERT (J.). — Le sinus carotidien et la zone homologue cardio-aortique, Doin et C^{ie}, Paris 1933 (Bibliographie des travaux de l'auteur).
- HEYMANS. — Sur la pharmacodynamie de l'action vasomotrice et cardiaque de l'adrénaline-Ier *Congrès français de thérapeutique*, Doin, 1933 p. 329.
- *HINDMARSH (J.), *Svenska lak tidning* **28**, 401-421-1931.
- HITZENBERGER (K.) et TUCHFELD (Fritz). — L'influence de l'adrénaline sur la quantité de sang circulant. *Klinische Wochen.*, t. VIII, n° 26, 25 juin 1929.
- *HODDICK. — Ueber die Behandlung der peritonitischen Blutdrucksenkung mit intravenösen Adrenalinkorchsalzinfusion. *Zentralblatt f. Chirurg.* n° 41, 1407.
- *HORSLEY (J. S.) et HORSLEY (C. W.). — Continuous intravenous injection of dextrose in Ringers solutions. *Arch. Surgery*, 22-86, janv. 1931.
- HORSLEY (J. S.). — Intravenous administration of dextrose in Ringers solution, with particular reference to its use in acute abdominal conditions. *Ann. Surg.*, **98**, 678-684, 1933.
- HORSLEY (J. S.). — Further observations upon continuous intravenous injection of dextrose in Ringers solution. *Virginia M. Monthly*, 61-84-89, mai 1934.
- HOSKINS et (M) CLÛRE. — *Arch. of internal Medecine*, 1912, X, p. 353.
- *HOWLETT. — Intravenous therapy for postoperative shock. *Intern. clin.*, 3 : 26-29 ; septembre 1930.
- HUNSTMANN (H.). — *Archiv. f. exper. Path. und Pharmak.*, 132-77, 1928.
- HYMAN (H. Th.), ET HIRSHFELD (Samuel) et WANGER (Justin). — Influence of velocity on the reponse to intravenous injection I et II. *Arch. int. med.*, 47-259, sept. 1931.
- HYMAN (H. T.) et HIRSHFELD (Samuel). — Studies of velocity and the reponse intravenous injections. III. Technic of the intravenous Drip in clinical practice. *J. A. M. A.*, 96, n° 15, avril 1931.
- HYMAN (H. T.) — The Therapeutics of the intravenous Drips. *J. A. M. A.*, 4 févr. 1933.
- HYMAN (H. T.), et TOUROFF (A. S.). — Therapeutics of intravenous Drip, further observations. *J. A. M. A.*, 1935, 104 : 446-461.
- *JACOBS (H. R. D.). — Apparatus for constant injection into unrestrained animals. *J. Lab. and Clin. Med.*, 16 : 901-908, juin 1931.
- *JACOBS (H. R.). — Practical method for continous administration of fluid intravenously. *J. Lab. and Clin. Med.*, **16**, 768-771, avril 1934.
- JESCHEK (J.). — Venenwandschädigungen nach Dauertropfinfusion und deren Folgen (Thrombose Embolie). *Wien. Med. Wochenschr.*, **84**, 295-298, mars 1934.

- JIMENEZ DIAZ (C.) et LORENTE (L.). — Estudios de Insuficiencia hepatica ; la hipercolemia adrenalínica y su valor practico. *Arch. de med. cir. especial.*, 36 : 1457-1462, déc. 30-1933.
- JIMENEZ DIAZ (C.), DIAZ RUBIO et BANON (M.). — Estudios de insuficiencia hepatica ; la glucemia y lactacidemia adrenalínicas en los enfermos de higado. *Arch. d. med. cir. y especialid.*, 36 : 1345-1350, 1930.
- KAJIMURA (S.). — *Okayama. Jgakkai, zasshi*, 1929, 41-1854.
- KAUSCH. — Injections de glucose dans les vomissements de la grossesse. *Deutsche med. Wochenschrift.*, 1911, XXXVIII, 8.
- KRETSCHMER. — Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. *Arch. exp. Patho. und Pharm.* t. 57. p. 423, 1907.
- KRETSCHMER. — Ueber Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Saine. *Arch. Exper. Patho. und Pharm.*, t. 57, p. 438, 1907.
- KUNSTMANN (H. K.). — Ein Verafahren zur intravenösen Dauerinfusion bei Maus, Ratte und Kaninchen. *Arch. f. exp. Path. und Pharmak.*, 132 : 77-83, 1928.
- KUSE. — Influence of rapidity with chick epinephrine is injected into veine on strenght of its action. *Folio-Pharm. Japon.*, 17, 3 nov. 20^e, 1933.
- LABBÉ (Marcel) et BOULIN (R.). — Traitement du collapsus au cours coma diabétique. *Pr. Méd.*, 88, p. 1705, 1933.
- *LAMPERT (H.). — Verbesserung der intravenösen Infusion im besonderen für Dauertropfinfusionen, intravenöse Narkose und wissenschaftliche Experimente. *Zentralbl. f. Chir.*, 54 : 1561-1563, 1927.
- LANZA (G.). — L'équilibre glycéémique dans les affections du foie. *Minerva Medica*, 9 juin 1933.
- LEHMAN. — Le choc grave et son traitement. *Monde Médical*, 1935, p. 105.
- LÉVY-SOLAL (Ed.). — Le choc obstétrical. *Pr. Méd.*, 99, 1932.
- LIAN (C.). — De l'état du système nerveux végétatif dans l'hypotension et l'hypertension artérielle permanente. *Pr. Méd.*, 81 p., 1309.
- LIVERANI (E.). — Syndromes hypoglycémiques par l'adrénaline chez les hépatiques. *Minerva Medica*, XXIII^e Année, t. I, n^o 10, 10 mars 1932.
- LOGEAT (M.). — La rate organe réservoir. *Revue des Maladies du foie du pancréas et de la rate*, mai-juin, 1931, p. 1161.
- LOEPER et CROUZON. — L'action de l'adrénaline sur le sang. *Archiv. de Méd. Expér.*, XVI, 1904, p. 83-108.
- LUTEMBACHER, — Action de l'adrénaline sur le cœur en état de dissociation auriculo-ventriculaire. *Pr. Méd.*, 15, p. 145.
- MARIE. — De quelques propriétés biologiques de l'adrénaline. *Ann. de l'Inst. Pasteur*, p. 481, t. CII, n^o 5, mai 1934.

- *MARIOTT (A. L.) et KEKWICK (A.). — Transfusion continue par goutte à goutte. *The Lancet*, n° 5826, 27 avril 1935, p. 977-980.
- *MATAS. — Continued intravenous « drip » with remarks on value of continued gastric drainage and irrigation by nasal Intubation with gastroduodenal tube in Surgical practice. *Ann. Surg.*, 1924, t. 79, p. 643-661.
- MAY (Et.) et KAPLAN (M.). — Crises d'hypertension paroxystique, action de l'adrénaline. *C. R. Soc. Méd. Hôp.*, 21 février 1930.
- MELZNER (E.). — Intravenöse Dauertropfinfusion. *Münch. Med. Wochenschr.*, **78** : 1893, 1931 ; 2039, 1931.
- MELZNER (E.). — « Intravenöse Dauertropfinfusion » ein Nachtrag und eine Erwiderung. *Münch. Med. Wochenschr.*, **79** : 964-965, juin 1932.
- MERKLEN (B. P.). — Le sinus carotidien. Recherches cliniques et expérimentales. *Thèse Paris*, Vigot, 1933.
- MOORE et PURINGTON. — *Arreh. j. d. gesam. Physiologie*, 1900, LXXXI, p. 483.
- MULHOLLAND (S. W.). — Apparatus for continuous administration of fluids. *Proc. Staff. meet. mayo-clin.*, **5** : 351-1930.
- *MULHOLLAND (S. W.). — Apparatus continuous administration of fluids. *Ann. Surg.*, **95** : 623-625, 1932.
- NEUMARK. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, 1930, t. 104, p. 1126.
- NEUWEILLER. — Sur un cas de gangrène gazeuse consécutive à l'injection d'adrénaline. *Deutsche medizinische Wochen.*, p. 246, n° 5, 2 févr. 1934.
- NIEWIESCH (H.). — Ueber die intravenöse Dauertropfinfusion auf Grund einer fast 20 jährigen Erfahrung. *Deutsche Ztschr. f. Chir.*, **236** : 685-692, 1932.
- ORATOR et SCHLEUSING. — *Zentralbl. f. Chir.*, **56**, 2530 (1930).
- *ORTMANN (K. K.). — New Cannulo for permanent intravenous infusion. *Ugesk. f. Laeger*, **95** : 887, 1933.
- ORTMANN (K. K.). — *Ugesk. f. Laeger*, **97** : 119-120, 24 janv. 1935.
- OSTERBERG et LITTLE. — Apparatus for preparation and intravenous administration of various fluids in large quantities. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 1935, **10** : 241-245, 1935.
- *PACK (G. T.). — Modification of Talhimer apparatus for slow intravenous injection of glucose and saline solutions. *J. Lab. and Clin. Med.*, **11** : 1094-1095, 1926.
- PAGNIEZ (Ph.), COSTE (F.) et ESCALIER (A.). — Étude sur la contractilité de la rate. *Pr. Méd.*, 98, p. 1632, 1925.
- PAGNIEZ (Ph.), COSTE (F.) et ESCALIER (A.). — À propos de l'inocuité de traitement adrénalinique prolongé chez certains asthmatiques. *Soc. méd. Hôp.*, 16 avril 1926, **50** : 619.
- PARI. — *Archives italiennes de Biologie*, 1906, XLVI, p. 218.

- PASCHKIS (K.) et SCHWONER (A.). — Action de l'adrénaline sur la moelle osseuse. *Medizinische Klin.*, t. XXX, n° 27, 6 juillet 1934.
- *PATRY (R.). — Die intravenöse Dauertropfinfusion. *Schweiz. med. Wchnsch.* 59 : 630, 1929.
- PAUCHET (V.) et BÉCART (A.). — La transfusion du sang, 2^e édition revue corrigée et augmentée. Paris 1930, G. Doin et Cie.
- PÉSÉRICO (E.). — Prova dell' adrenalina et resistenza globulare negli individue normali et negli splenomaglici. *Minerva Medica*, 11 août 1930 (Bibliographie).
- PETZETAKIS (M.). — Recherches sur l'action cardio-vasculaire de l'adrénaline en injections intraveineuses. *Soc. Méd. des Hôp. de Lyon*, 9 juin 1925.
- PETZETAKIS. — A propos des injections d'adrénaline. Recherches sur l'action vagotrope de l'adrénaline en injections intraveineuses. *Pr. Méd.*, 20 janvier 1926, p. 84.
- PETZETAKIS. — L'action vagotrope de l'adrénaline en injections intraveineuses. *Arch. des Mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, t. XXIII, n° 5, mai 1930.
- PETZETAKIS. — Sur l'action de l'adrénaline en injection intraveineuse sur le cœur du lapin, fibrillation cardiaque terminale — étude électrocardiographique. *Soc. de Biol.*, 21 mars 1931.
- *PLUMIER-CLERMONT et GAROT. — L'action hypertensive de l'adrénaline suivant la voie d'introduction dans l'organisme. *Arch. Intern. de Physiologie*, p. 362, 1926.
- POLETTI (R. A.) et SOLANET (M. E.). — Inyecciones prolongadas de suero por via endovenosa. *Prensa med. argent.*, 20 : 997, 1933.
- RADEMAKER (L.). — Reactions after intravenous infusions; further report on their elimination. *Surg. Gynec. and Obstet.*, 56 : 956-958, 1933.
- *RAMSEY (F. B.). — Constant intravenous administration of fluid (venoclysis). *S. clin. North. America*, 13 : 631-639, 1933.
- RATHERY et BORDET. — Vomissements incoercibles de la grossesse et médication adrénalinique. *Soc. Méd. Hôp.*, 4 juin 1920.
- RAYMOND-HAMET. — L'adrénaline et son dérivé ethylaminé peuvent provoquer à la fois de l'hypotension et de la vaso-constriction rénale. *C. R. Soc. de Biol.*, 115 : 512-515, 1934.
- RENAUD (M.). — Provocation de la crise salutaire dans les pneumopathies primitives par l'injection intraveineuse de sérum antipneumococcique et d'adrénaline. *Soc. Méd. Hôp.*, 3 juin 1921.
- RENAUD (M.). — Provocation de la trise salutaire dans les pneumopathies primitives par l'injection intraveineuse de sérum antipneumococcique et d'adrénaline. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 17 juin 1921.

- RENAUD (M.) et MER. — Infection puerpérale grave, guérison rapide : une crise provoquée par l'injection intraveineuse de sérum adrénaliné. *Soc. Méd. Hôp.*, 20 octobre 1922.
- ROCH (M.), MARTIN (E.) et SCICLOUNOFF (F.). — Des grandes injections intraveineuses de glucose et de leurs effets sur les pression artérielle. *Bull. Ac. de méd.*, Paris, 110-249, 1933.
- ROCH. MARTIN (Eric), SCICLOUNOFF. — De l'hypoglycémie réactionnelle provoquée par les injections intraveineuses de solution glucosée hypertonique. *Pr. Méd.* n° 81, p. 1583, 1934.
- ROGER. — Des injections intraveineuses d'eau salée dans l'empoisonnement strychnique. *C. R. Soc. de Biol.*, 1897, p. 921.
- ROGERS (J. M.). — Venoclysis *Chinese M. J.*, **46** : 1088-1091, 1932.
- *RUHL. — Ueber vergleichende experimentelle und klinische Untersuchungen zur therap. Wirksamkeit von versch Substanzen adrenalinreine. *Arch. exp. Path. Pharmak.*, 1932, 164-8.
- SAMSON. — Continuous intravenous administration of epinephrine and glucose in dogs further observation. *Am. J. Physiol.*, 103, 255-264, janvier 1933.
- SAMSON (P. C.). — *Arch. Pathol.* 1932, XIII, 745.
- SAMSON et JACOBS. — Clinical effect from constant intravenous epinephrine injection in dogs. *Am. Journ. Physiol.*, 99, 433-444, janvier 1932.
- SCHENK (P.). — L'action de l'adrénaline sur le sang de l'homme, ses rapports avec les fonctions de la rate. *Midizinische Klinik*, t. XVI, n° 11 et 12, 14 et 21 mars 1920.
- *SCHEY (W.). — Ueber intravenose Dauertropfinfusion mit Kaloroselösung. *Wien. Klin. Wochnschr.*, **40** : 421 et **40** : 561, 1927.
- *SCHNITZLER (J.). — Die, intravenose Dauertropfinfusion. *Wiën. Klin. Wochnschr.*, **46** : 659-660, 1933.
- SCHÜRER-WALDHEIM (F.). — Zur Technik der intravenösen Dauertropfinfusion. *Zentralbl. f. Chir.*, **56** : 2266-2269, 1929.
- *SCHWARTZ. — Ueber intravenose Dauertropfinfusion. *Med. Klin.*, 24, 1548, 1928.
- SEIFERT (E.). — Intravenose Einspritzung und Thrombosegefahr. *Mün. med. Wochenschrift*, **79** : 172-174, 29 janvier 1932.
- SENGA (H.). — Etude expérimentales sur l'infusion intraveineuse de solutions salées hypo et hypertoniques. *Acta scholae med. univ. imp. Kioto*, **7** : 531-546, 1925.
- *PINDERSON (N. C.). — Pneumatic tourniquet *Lancet* : **2** : 593, sept. 1933.
- SKINNER (A. H.). — Continuous intravenous infusion. *China M. J.* **45** : 49-54, 1931.

- SMITH, GOWER. — A simple method for slow intravenous injection. *J. Lab. and clin. med.* **14**, 685, 1929.
- SOLLMANN (T.). — *Man of pharm.* Philadelphie et Londres Dsannders édit.
- *SOMMER (R.). — *Zentralbl. f. Chir.*, 1935, 62 : 680.
- *STAHNKE (E.). — *Zentralbl. f. Chir.* 1935 : 62 : 935-937.
- STARK (L.). — Ueber intravenöse Dauertropfinfusion. *Fortschr. d. Therap.*, **8** : 342-344, juin 1932.
- STOCKHAUSEN (V.). — Eine einfache Methode zur Transfusion von Blut, bzw. Infusion von Medikamenten. *Münch. med. Wochenschr.*, **77** : 2189-2190, 1930.
- STOKES (J. J.-R.). — Place of continous venoclysis in pediatric treatment. *Pennsylvania M. J.*, **36** : 421-424, mars 1933.
- *THALHIMER (W.). — Simple apparatus for accurate intravenous administration of glucose solution. *J. A. M. A.*, **78** : 190-191, 1922.
- *THIROLOIX (J.). — Presentation d'un appareil goutte-à-goutte intraveineux (rheostill.). *S. M. H. Paris*, 1922, p. 1575-1578.
- TIFFENEAU. — De l'adrénaline et de ses succédanés. Relations entre la constitution chimique et les effets pharmacodynamiques. 1^o *Congrès français de thérapeutique* 1933. Rapports p. 237-280. (Bibliographie).
- *TITUS. — Apparatus for regulating rate of flow and temperature intravenous infection of dextrose and other solutions. *J. A. M. A.*, **91** : 471-18 août 1928.
- TOMARKIN (T.) et STRAUSS (A.). Venoclysis, Dangers and contraindications. *Amer. Journ. of Surgery*, t. XXV, p. 319, 1934.
- TOURNADE (A.). — Les capsules surrénales (avec bibliographie des travaux de l'auteur et de ses collaborateurs). *Traité Physiol. norm. et patho.* Masson édit. 1928; t. IV, p. 457.
- TOURNADE (A.). — Diversité des actions réflexes que déclenche l'excitation du sinus carotidien et de son nerf. *C. R. soc. Biol.*, Paris 1929, t. C., p. 708.
- TRENDELENBURG et FLEISCHAUER. — *Zeitschr. f. ges. exp. med.* 1913, **1**, 369.
- TRENDELENBURG. — *Arch. exp. Path. Pharmac.*, 1010, 79, 145.
- TRENDELENBURG. — Die Hormone. *J. Springer*, Berlin 1929.
- TSURUMAKI (T.). — Experimental studies on intravenous infusion of Ringer-Locke solution in cases of renal disturbances. *Acta scholae med. univ. imp. Kioto*, **6** : 499-518, 1924.
- TSURUMAKI (T.) et KUROJOWO (R.). — Experimental studies on intravenous infusion of physiological salt and Ringer-Locké's solution containing gum-arachic. *Acat scholae med. univ. imp. Kroto*, **6** : 471-497, 1924.

- TSURUMAKI (T.). — Experimental studies on intravenous infusion of Ringer Locke's solution in cases of circulatory disturbance. *Acta scholae med. univ. imp. Kioto*, **5** : 451-475, 1923.
- TSURUMAKI (T.). — Effect of diuretics, cardiotonics or some mechanical procedures (hemorrhage, laparotomy or abdominal puncture) in intravenous infusion of Ringers-Locke's solution. *Acta scholae med. univ. imp. Kioto*, **6** : 151-167, 1923.
- TURRETINI. — *Revue méd. de la Suisse Romande*, 1915, XXXV, p. 204.
- UNDERHILL (J.). — *J. of biological chim. surg.* 1911, IX, p. 13.
- VINCENT. — Internal Secretion and the ductless glands. *London*, 1912, p. 174.
- *VOGEL. — *Münch. med. Wochens.*, 79 : 720, avril 29-1932.
- *WADA (Y.). — Ein neuer Pumpapparat für Infusion, Punktion, Transfusion usw. *Tokoku J. Exper.-med.* **22**, 559-562, jan. 31 1934.
- WALBAUM. — *Zentralbl. für. Chir.* **56** : 2266-2269, (1929).
- *WATSON. — Constant temperature. Apparatus for use during continuous administration. *Am. J. Obst.*, **15** : 854, 1928.
- WATSON. — Constant temperature, apparatus. *Am. j. Obst. and Gyn.*, **15** : 865-866, 1928.
- WEIL (Emile) et ISCH-WALL. — De la splénocontraction adrénalinique dans les splénomégalias chroniques. *Pr. méd.*, 84, p. 1357.
- WEINBERG (F.). — *Klin. Wochen.*, IV, 967-8, 1925.
- *WERTHERN (F. V.). — Mitteilung über eine neue Martin'sche Tropfkugel. *Zentralbl. f. Chir.* **53** : 2912-2913, 1926.
- WILDER et SAMSON. — Glucose tolerance in Health and disease. *Arch. of int. med.* vol. 19, n° 2, 15 janv. 1917.
- WILSON (H. M.) et MOLLER (D.-C.). — Continuous intravenous therapy. *Australian and New-Zealand J. Surg.*, **2** : 194-197, 1932.
- WOODYATT, SAMSON, RUSSEL et WILDER (M.). — Prolonged intravenous infections of sugar. A preliminary report. *J. A. M. A. Ass.*, vol. LXV, 24, 1915, p. 2067.
- *ZAMBRZYCKI (J.). — New methods in therapy by intravenous injection. *Polska gaz. lek.*, **12** : 795-796, 1933.
- ZUNZ. — *Eléments de pharmacodynamie spéciale*. Masson et Cie, Paris 1932.
- ZUNZ (E.), VESSELOVSKY et IAGNOV (S.). — Action de l'éphedrine et de l'adrénaline sur la diurèse de l'eau, de la solution du chlorure de sodium et de l'urée. *Arch. int. de Pharmac. et de thérap.*, **6** : 345-346, 15 nov. 1933.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.....	1
-------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

La méthode générale des injections intravasculaires continues

CHAPITRE I. — Historique	3
CHAPITRE II. — Instrumentation	9
CHAPITRE III. — Technique.....	15
I. — Vitesse et durée des injections continues	15
II. — Technique des injections continues chez le chien	18
III. — Technique des injections continues chez l'homme	19
IV. — Incidents et accidents.	20
CHAPITRE IV. — Applications générales de la méthode des injections continues	24
I. — Applications de la méthode des injections continues aux recherches expérimentales :	24
A. — Avantages des injections intramusculaires continues sur les injections intravasculaires rapides.....	25
B. — Avantages des injections intravasculaires continues sur les injections sous-cutanées ou intramusculaires et sur l'absorption digestive.....	28
C. — Applications des injections intramusculaires continues à l'étude des « seuils d'action ».....	30
D. — Applications des injections continues à l'étude des « traversées chimiques » dans l'organisme.....	33
II. — Applications de la méthode des injections continues à la thérapeutique	42

A. — Injections continues de sérums artificiels.....	42
B. — Les transfusions de sang sous forme d'injections continues	47
C. — Injections continues de médicament.....	47
D. — Injections continues de sérum anti-infectieux ou anti-toxique	48

DEUXIÈME PARTIE

Recherches sur l'adrénaline administrée en injections intravasculaires continues

CHAPITRE I. — Recherches expérimentales sur l'adrénaline.

Préambule	52
I. — Action sur la pression artérielle.....	56
A. — <i>Effet hypertenseur de l'adrénaline</i>	57
I. — <i>Recherches expérimentales sur l'animal</i>	57
1 ^o Injections continues dans les veines périphériques.....	57
a) Production d'une hypertension durable.....	57
b) Variations de la pression en fonction de la dose.....	62
c) Variations de la réponse hypertensive en fonction du terrain humoral.....	69
2 ^o Injections continues dans les veines mésentériques.....	71
3 ^o Injections continues dans les artères périphériques.....	73
II. — <i>Recherches chez l'homme</i>	75
B. — Les hypotensions artérielles au cours des injections continues d'adrénaline.....	78
II. — Action sur la glycémie	87
A. — <i>Recherches expérimentales</i>	87
I. — Influence sur la glycémie de l'anesthésie au chloralose et des injections continues de sérum physiologique.....	88
II. — Injection continue par voie veineuse périphérique..	90
1 ^o Seuil d'action sur la glycémie.....	90
2 ^o Variations de la glycémie en fonction de la dose d'adrénaline	92
3 ^o Persistance de l'hyperglycémie après l'arrêt de l'injection continue.....	92
4 ^o Variations comparées de la glycémie et de l'acide lactique du sang.....	93
5 ^o Variations de la glycémie au cours d'injections continues d'adrénaline prolongées pendant plusieurs jours	93

- 6° Variations de la réponse hyperglycémiant en fonction du terrain humoral.....	97
III. — Injection continue par voie veineuse mésentérique..	100
IV. — Injection continue par voie artérielle périphérique..	100
B. — <i>Recherches cliniques</i>	102
C. — <i>Comparaison des différents seuils d'action entre eux chez l'homme et chez l'animal</i>	106
III. — Variations comparatives de la glycémie et de la sécrétion biliaire sous l'influence de l'adrénaline administrée par voie veineuse en injection continue.	108
IV. — Variations de la sécrétion urinaire.....	111
A. — Variations du débit urinaire	111
B. — Production de glycosurie	112
C. — Cétonurie	112
V. — Action sur le taux du calcium sanguin.....	116
VI. — Variations de la résistance globulaire et de la teneur du sang en bilirubine, cholestérol et sels biliaires, sous l'influence des injections intraveineuses continues d'adrénaline	118
A. — Variations de la résistance globulaire	119
B. — Variations de la cholémie pigmentaire	120
C. — Variations du cholestérol et des sels biliaires	121
VII. — Variations du taux des albumines et de l'urée du sérum sanguin sous l'influence des injections intraveineuses continues d'adrénaline.....	125
VIII. — La splénocontraction et la variation de la formule sanguine sous l'influence des injections intraveineuses continues d'adrénaline.....	128
IX. — Variations du métabolisme basal sous l'influence de l'adrénaline administrée en injections intraveineuses continues	132
X. — Tolérance et conséquences lointaines des injections intraveineuses continues d'adrénaline chez le chien..	134
CHAPITRE II. — Recherches sur l'emploi thérapeutique de l'adrénaline administrée en injections intraveineuses continues	138
I. — Les injections intraveineuses continues d'adrénaline au cours du choc peptonique chez le chien.....	140
II. — Traitement du choc chirurgical par les injections intraveineuses continues d'adrénaline.....	146

III. — Traitement du choc obstétrical par les injections intra-veineuses continues d'adrénaline.....	154
IV. — Traitement des collapsus cardiovasculaires par les injections intraveineuses continues d'adrénaline.....	158
V. — Traitement des hémorragies et des anémies par les injections intraveineuses continues d'adrénaline.....	161

TROISIÈME PARTIE

Observations personnelles

I. — Observations des malades soumis à des injections continues pour des études physiologiques ou cliniques.....	163
II. — Observations des malades en état de choc traités par des injections intraveineuses continues d'adrénaline.....	220
CONCLUSIONS	238
BIBLIOGRAPHIE.....	243

